Postverlagsort Berlin

41B
598

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

H. K. MÜLLER
BONN

E. SCHRECK
ERLANGEN

162. BAND, 1. HEFT

MIT 61 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 2. JUNI 1960)

BOSTON
JUL 14 1960
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1960

recht v. Graefes
ch. Ophthal.

Preis DM 26,80

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

vereinigt (seit 1938) mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2 bis 33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie", vereinigt (seit 1938) mit *„Archiv für Augenheilkunde"*, erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Kapellenweg 22.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Springer-Verlag

Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 2 79 01

Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 83 03 01

J. F. Bergmann

München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 44 05 35

---

162. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 1. Heft

Seite

Molnár, L., Zur Behandlung des durch Pseudomonas pyocyanea verursachten Hornhautgeschwürs mit besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Keratoplastik. Mit 3 Textabbildungen 1

Piper, H. F., und G. Holland, Zusammenhänge zwischen verschiedenartigen passiven und aktiven Bewegungsqualitäten des Auges und der jeweiligen Sehleistung. Elektro-okulographische Untersuchungen. Mit 14 Textabbildungen 8

Görtz, H., Untersuchungen über die Sehschärfe behandelter Amblyopien während des binokularen Sehakts. Mit 1 Textabbildung 24

Steinvorth, E., Weitere experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung verschiedener Medikamente auf das papierelektrophoretische Verhalten der wasserlöslichen Proteine des Kalbshornhautepithels. Mit 5 Textabbildungen 28

Schmidt, J. G. H., Über den Neuraminsäuregehalt verschiedener Säugetieraugen. I. Mitteilung. Die Hornhaut. Mit 3 Textabbildungen 34

Schmidt, J. G. H., Über den Neuraminsäuregehalt verschiedener Säugetieraugen. II. Mitteilung. Das Kammerwasser. Mit 2 Textabbildungen . . . 48

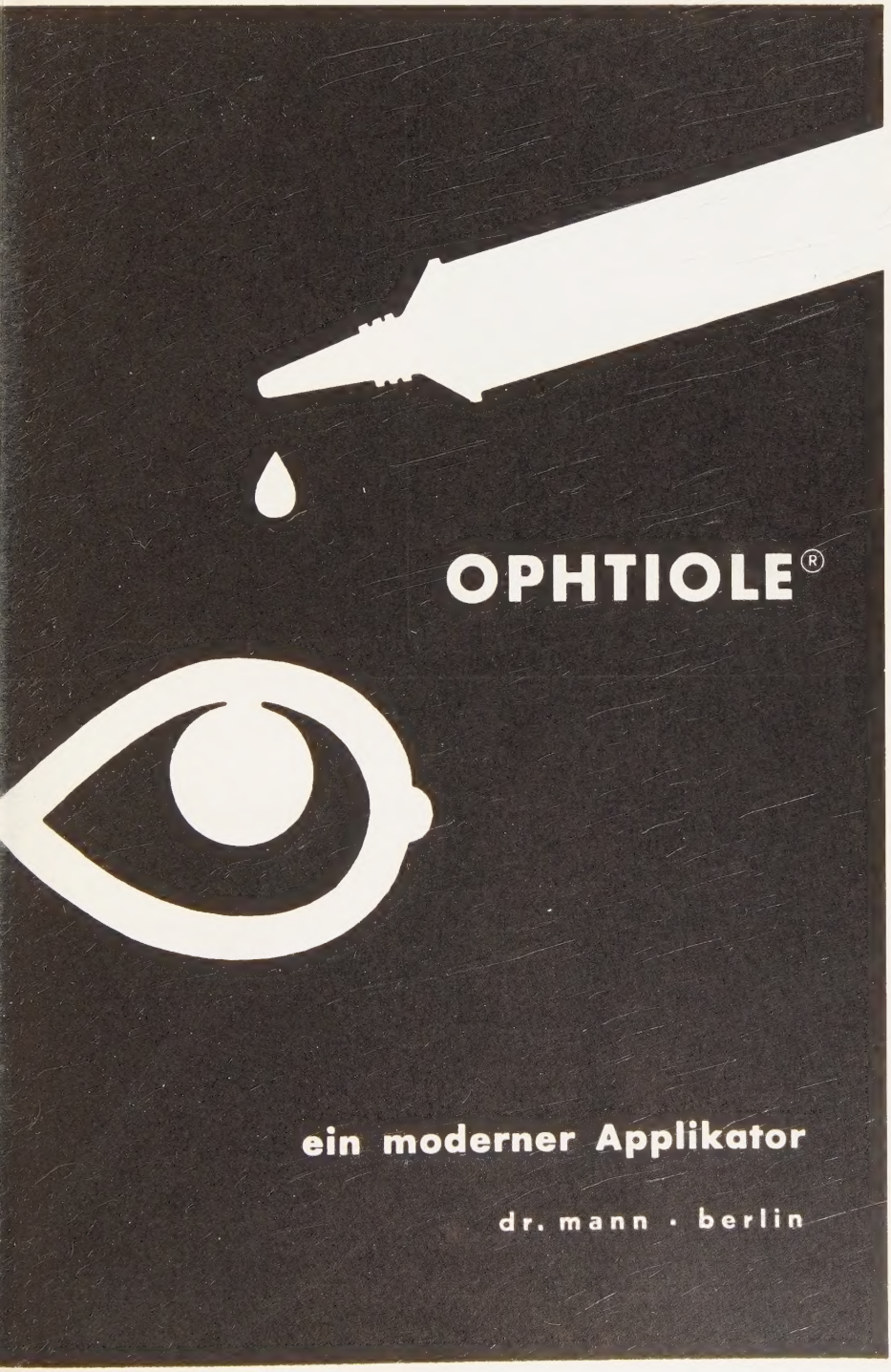
Blatt, N., und A. Ursu, Malign degeneriertes Angioreticulom der Orbita. Mit 14 Textabbildungen 53

Theiler, K., und B. Cagianut, Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Kayser-Fleischerschen Cornealringes. Mit 5 Textabbildungen 66

Papapanos, G., und F. Trichtel, Corticosteroidbestimmungen im Kammerwasser von Kaninchenaugen nach örtlicher und parenteraler Anwendung. 72

Kruse, W., Eine neue Meßmethode des Rigiditätskoeffizienten. Mit 8 Textabbildungen 78

Pillat, A., und H. Schenk, Experimentelle Untersuchungen zur Wirkungsweise des Sympatol bei Verätzungen des Auges. Mit 6 Textabbildungen . . 97


OPHTIOLE®
ein moderner Applikator
dr. mann · berlin

GLAUKOM

Ein Handbuch

Von Dr. Wolfgang Leydhecker,
apl. Professor
der Universitäts-Augenklinik Bonn

Mit 11 Abbildungen.
XXVI, 666 Seiten Gr.-8°. 1960.
Ganzleinen DM 89,60

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN
HEIDELBERG

Vor kurzem erschien:

Die Geschichte des Menschen

Von G. H. R. von Koenigswald,
o. Professor für Stratigraphie und Paläontologie an der Universität Utrecht (Holland)

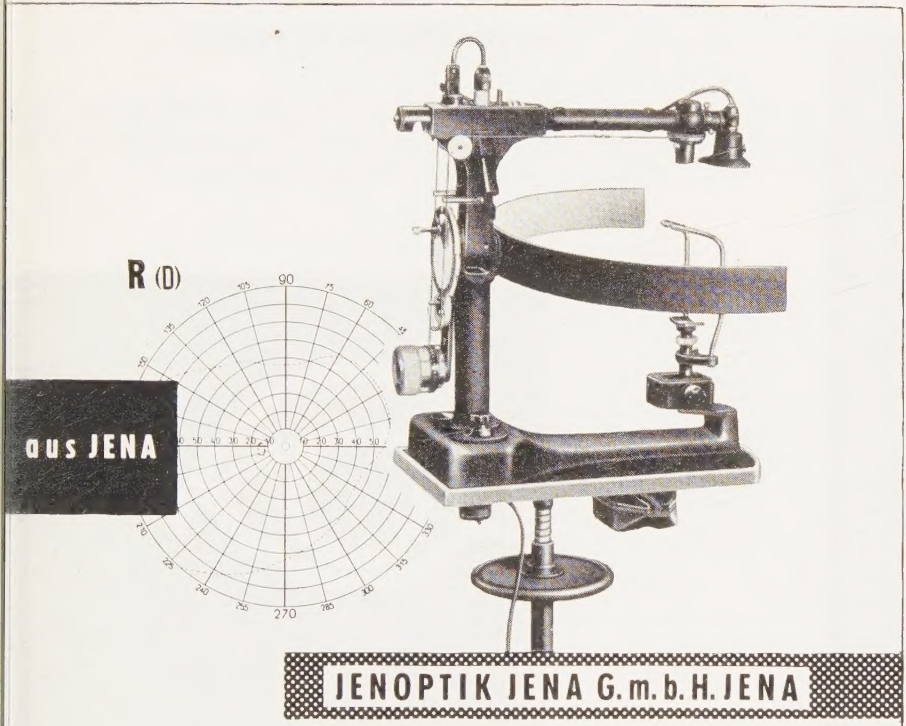
(Verständliche Wissenschaft, Naturwissenschaftliche Abteilung, herausgegeben von Professor Dr. Karl von Frisch, München. 74. Band)

Mit 88 Abbildungen. VIII, 148 Seiten Kl.-8°. Ganzleinen DM 8,80

INHALTSVERZEICHNIS

1. Teil: Das Problem der menschlichen Entwicklung. Die geologische Zeit. Die Differenzierung der Wirbeltiere. Stammbäume: Vom Eohippus zum Pferd und vom Moeritherium zum Elefanten · 2. Teil: Die Primaten. Rahmen und Kriteria der menschlichen Entwicklung · 3. Teil: Die fossilen Menschenaffen. Die Australopithecus-Funde. Die Pithecanthropus-Funde. Die Neanderthaler und das Entstehen des Homo sapiens · 4. Teil: Die Entwicklung zum Menschen. Die Entwicklung der Kultur · Literatur · Autoren- und Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG



JENOPTIK JENA G.m.b.H. JENA

PROJEKTIONSPERIMETER

Technisch verbesserte Neukonstruktion mit Zusatz-Bogenbeleuchtung

zur Untersuchung des Licht- und Farbensinns im peripheren Sehen

bei Hell- und Dunkeladaptation mittels Projektion der Prüfmarken

in verschiedener Größe, Farbe und Helligkeit. Sowohl Kreisbogen-

als auch Hohlkugelperimetrie (Campimetrie) ausführbar

Jetzt auf neuem, verstärktem Instrumententisch mit Öldruckhochstellung durch Fußhebel

Vertrieb für die Bundesrepublik

WERNER JÄHNERT GÖTTINGEN

Generalvertretung der optischen Werke JENA

Anfragen unter 60/E „Proj" erbeten

CHLORAMPHENICOL «BOEHRINGER»

Bei allen Infektionen des Auges

PARAXIN®-
AUGENSALBE

In schweren Fällen
kombiniert mit oraler Applikation:
Kapseln, Dragées oder Trockensaft,
die optimale Therapie

100 jahre boehringer

C. F. Boehringer & Soehne GmbH · Mannheim

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 1—7 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Debrecen, Ungarn
(Vorstand: Prof. Dr. A. Kettesy)

Zur Behandlung des durch Pseudomonas pyocyanea verursachten Hornhautgeschwürs mit besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Keratoplastik

Von

L. Molnár

Mit 3 Textabbildungen

Auf unserer Klinik haben wir in den letzten 2 Jahren 3 Fälle von durch Pseudomonas pyocyanea verursachte schwere Augenleiden zu beobachten Gelegenheit gehabt. Wenn man auf das Vorkommen der Pseudomonas pyocyanea (PS) als Saprophyten in der Umwelt des Menschen, aber auch auf der gesunden Bindehaut, und auf ihre Umwandlung in eine pathogene Form unter bestimmten Bedingungen Rücksicht nimmt, erscheint diese Zahl nicht groß; um so weniger, als nach zahlreichen Angaben die PS aus Augentropfen oft schon nach wenigen Tagen Gebrauch gezüchtet werden kann. Auf diese Inoculationsmöglichkeit ist Bedacht zu nehmen. Die Einimpfung wird durch Verletzungen der Hornhaut, sowie durch die pathogene Umwandlung der PS ermöglicht. Bekanntermaßen entfalten lebende PS-Kulturen, aber auch die Kulturfiltrate infolge der bactericid wirksamen Pyocyanase auf Eiterkokken und sonstige Bakterien antagonisierende Wirksamkeit. Daraus kann gefolgert werden, daß die kritiklose Anwendung von Antibiotica — vermittels der Umwandlung der Bindehautflora — eine Möglichkeit zur Vermehrung von PS schafft. Bei der Entstehung schwerer Infekte ist weiterhin auf die augenblicklich gegebene Disposition des Organismus sowie auf den daweilen zur Genüge nicht bekannten biologischen Zustand der Bindehaut und der verletzten Hornhaut Rücksicht zu nehmen, fernerhin auf die Bedingungen der pathogenen Umwandlung der PS, da kein anderer Mikroorganismus so plötzlich gleich schwere Schäden verursacht und der Körper keinem anderen Mikroorganismus so schutzlos ausgeliefert ist wie gerade der PS. In dieser Situation kann der Augenarzt einzig und allein durch die strenge Sterilhaltung der Augentropfen und vermittels der kritischen Anwendung von Antibiotica gegen die PS-Infektion kämpfen, deren Vorkommen nach Daniels Ansicht wesentlich häufiger ist, als man es an Hand der Literatur vermuten könnte. Wie die Sache auch steht, müssen wir an der Tatsache festhalten, daß in Wirklichkeit viel weniger PS-Infekte vorkommen, als man es nach den vielfachen Verletzungen

durch Fremdkörper und an Hand der vorangehenden Erörterung erwarten könnte. Wahrscheinlich spielt hierbei die Resistenz der ansässigen Bindehautflora gegen Antibiotica eine beachtliche Rolle. Nach Fremdkörperverletzungen gibt man in der Regel Penicillineinträufelungen; nach den Befunden von Bauer und Géder war der aus unserem klinischen Krankengut gezüchtete Streptococcus aureus in 61,1% der Fälle penicillin-resistent; unter Mitzählung der nur wenig empfindlichen Stämme, stieg die Zahl auf 73%. Dies besagt, daß am Gleichgewicht der Mikroflora der Bindehaut durch Penicillin nichts geändert wird. Es liegt uns fern, im Rahmen dieser Publikation auf dieses Problem näher einzugehen; dennoch wollen wir hervorheben, daß unseres Erachtens zwecks Vermeidung von PS-Infekten es wichtig ist, nach Augenverletzungen sowie zur Operationsvorbereitung ein Breitspectrumantibioticum bzw. Mischung anzuwenden, welches gegen alle Mikroorganismen der Bindehaut wirksam ist. Diese Eigenschaft wird von zahlreichen Autoren den Sulfamiden, dem Streptomycin zugesprochen; Nagy und Imre weisen auf die Terramycinsalbe hin; sie empfehlen übrigens an Stelle der Fluorescein-Lösung die 2% Mercurochromlösung oder das von Kitamura angegebene Fluorescein-Papier. Nach den Literaturangaben wirkt gegen die PS am ehesten das Polymyxin. Da dieses Antibioticum nur auf gram-negative Bakterien wirksam ist, muß es mit einem gegen gram-negative Kokken sowie gegen gram-positive Bakterien und Kokken wirksamen Mittel (wie Sulfonamid, Erythromycin, Aureomycin, Terramycin, Chloramphenicol, Streptomycin oder Bacitracin) kombiniert werden. Ein solches Mittel ist z. B. die Polyfax-Salbe, welche Polymixin-B-Sulfat und Bacitracin enthält. Zur Operationsvorbereitung ist es indessen besser, Augentropfen anzuwenden. Zu diesem Zweck bewährt sich besser die von Alberth, Elek, Herpay und Szilágyi empfohlene Mischung von Primycin ($C_{19}H_{37}O_7N$) und Penicillinsäure ($C_8H_{10}O_4$) zu gleichen Teilen, welche auf unserer Klinik mit Erfolg erprobt wurde. Ein besonderer Vorteil des Gemisches ist, daß es wegen seiner Toxicität parenteral nicht gegeben werden kann; so entsteht eine Resistenz dagegen bzw. wird eine Überempfindlichkeitsreaktion viel seltener ausgelöst.

Unsere einschlägigen Fälle. 1. 38jähriger Mann, Zs. Gy. Verletzung des linken Auges am 8. Mai 1957 durch Metallsplitter. Zwei Tage später an der Verletzungsstelle Ulcus corneae cum hypopyo; am darauffolgenden Tag: tiefer Abscessus corneae. Ergebnis der bakteriologischen Kultur: Pseudomonas pyocyanea. *Therapie:* Lokal Scopolamin-Penicillin-Tropfen, Chlorocid-Salbe, täglich 1 g Streptomycin und 1,000,000 E. kristallines Penicillin intramuskulär, Sulfonamidstoß. Progression des Prozesses mit Perforatio corneae, Endophthalmitis ohne Lichtempfindung; das Auge wurde schmerzhaft. Eviszeration bbi.

2. B. L., 68jähriger Mann. Aufnahme in die Klinik am 3. Dezember 1958 mit Kat. f. tot. o. u. *Visus:* Am rechten Auge Hbw., am linken Auge 0,01. RR 210/130

mm Hg. Als Vorbereitung zum Eingriff 5mal Primycin-Tropfen, Blutdrucksenkung. Ausstrich aus der Bindehaut: negativ.

Operation am 5. Dezember: *Extr. lob. c. iridekt. et plast. conj. o. u.*

Am 5. Tag entstand auf der rechten Hornhaut paracentral eine in die Tiefe greifende Infiltration. Am nächsten Tag ist das Infiltrat größer; die Zeichnung der Iris ist verwachsen, die Farbe schmutzig-grau; auch auf der linken Seite entstand eine Iritis c. hypopyo, obwohl daselbst die Cornea keine pathologische Veränderung aufwies. Die grünlich-blaue Farbe des Hypopyon wies auf PS-Infektion hin. Die Vermutung wurde durch die Züchtung bestätigt. Am 7. Tag beidseitig Hornhautpunktion, die Augenkammern wurden mit 2% Borsäure bzw. Polymyxin durchgespült. *Therapie:* Lokal Scopolamin-, Primycin- und Erythromycintropfen, täglich 0,5 g Streptomycin, 3mal 1 Tablette Polymyxin-B-Sulfat und Sulfonamidstoß. Mit Rücksicht auf das hohe Alter, auf die Arteriosklerose und Hypertonie des Kranken, mußte auf die Pyrago-Behandlung verzichtet werden. Als Erfolg der Therapie hörte die Progression des Prozesses auf; nach einer Woche konnten wir mit täglich 1 ml Hydroadreson intramuskulär beginnen.

In 3 Wochen wurde der definitive Zustand erreicht. *Visus:* rechts Hbw., links: Lichtempfindung mit guter Lokalisation. Am rechten Auge neben dem Limbus eine erbsengroße Epithelcyste; auf der Hornhaut parazentral eine stecknadelkopfgroße Macula. Kammer von normaler Tiefe. Die Pupille ist aufwärts gezogen, das Colobom bindegewebig verschlossen, Iris atrophisch. Am linken Auge Gefäße am Rand der Hornhaut; die Kammer von ungleichmäßiger Tiefe. Die Pupille aufwärts verzogen. Das Colobom ist verschlossen.

Nun wurde der Patient auf ein halbes Jahr entlassen. Nach seiner Rückkehr wurde mit dem von D. Vörösmarthy und K. Benkő konstruiertem solaren Kauter beiderseits in die Mitte der hochgezogenen Iris ein Loch gesetzt. *Erfolg:* Visus auf der rechten Seite mit + 10,0 D = 0,3. Links erfolgte Blutung in die Kammer und der Visus blieb unverändert.

3. Verletzung des rechten Auges durch Steinsplitter am 5. Oktober 1959 bei einem 23jährigen Mann, Cs. J. *Diagnose* der Ambulanz: Contusio bulbi et abrasio corneae o. d. *Therapie:* stündlich Penicillintropfen. Aufnahme in die Klinik am nächsten Tag mit sich stürmisch entwickelnden Ulcus serpens corneae o. d. *Visus:* rechts Lichtempfindung, links 1,0.

Status. Rechts Schwellung des Ober- und Unterlides, injizierte Bindehaut, ciliare Injektion. Im Zentrum der Cornea tiefes, scheibenförmiges, mit Belag bedecktes Geschwür, mit gallertig geschwollenem Rand. In der Mitte des Ulcus Descemetokele. Am Boden der vorderen Augenkammer 2 mm hohes, gründlich gefärbtes Hypopyon. Das linke Auge ist intakt. Die Bakterienzüchtung ergab PS. pyocyanea, die gegen Streptomycin und Polymyxin mäßig empfindlich, gegen Penicillin, Chloromycetin, Terramycin und Aureomycin hingegen resistent ist.

Therapie. Scopolamin- und Primycintropfen, Polyfax-Salbe, 4mal 1 Tablette Polymyxin-B-Sulfat und 0,5 g Streptomycin intramuskulär täglich. Rasche Progression des Prozesses; die Cornea von grau-weißen, speckigen Belag bedeckt. Am 3. Tag nimmt der Prozeß das Bild des Absc. annularis an, die mittleren Teile der Hornhaut sind gänzlich eingeschmolzen, die Descemetokele perforiere. Zwecks Rettung des Auges wird *therapeutische subtotale Keratoplastik* ausgeführt. Am 1. Tag nach der Operation entstand im Sektor gegen 11 Uhr ein Irisprolaps; dem mit sofortiger Iridektomie abgeholfen wurde; Deckung des Operationsgebietes mit Bindehaut. Am nächsten Tag ist die Vorderkammer wiederhergestellt. Die weitere Heilung erfolgt glatt. Therapie: 3mal Scopolamin, 5mal Primycin und Adreson als Tropfen, ferner Polyfax-Salbe. Am 10. Tag geben wir $^1/_2$ ml Hydroadreson subconjunctival; bei der Entlassung wird diese Injektion wiederholt.

Befund. Nach einem Monat: Das Transplantat beginnt sich einzutrüben. Die Vorderkammer von normaler Tiefe, das Pupillengebiet ist durch die transplantierte Scheibe sichtbar. Visus 0,02 (s. Abb. 1).

Bekanntlich war vor der Einführung der Antibiotica der PS-verursachte Hornhautabsceß zumeist mit Verlust des Augapfels verknüpft. Gute Ergebnisse wurden von Grün und Reinhart mit der kombinierten Gabe von Streptomycin und Sulfonamid, von Klein und Millwood mit Streptomycin bzw. Chloromycetin, von Nagy und Imre mit Oxytetracyclin, von den meisten Autoren jedoch, wie Pendexter,

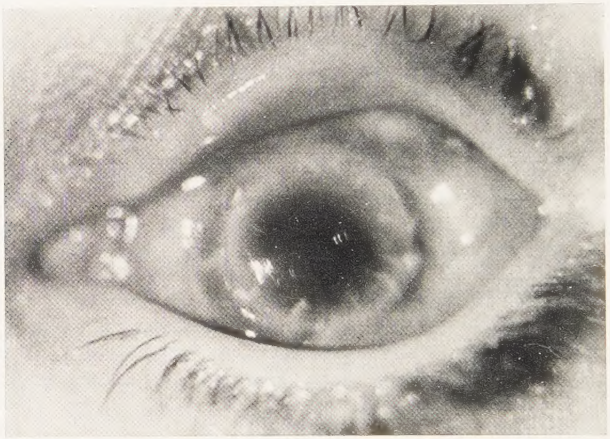


Abb. 1. Ringabsceß 20 Tage nach subtotaler Keratoplastik. Man sieht gut die Biosuturen aus Rattenschwanzsehne

Bignell, Maschler, Areckson u. Mitarb., Riegelman u. Mitarb., Moorman u. Mitarb. sowie Gurd mit Polymyxin erzielt, insbesonders wenn es früh genug angewandt wurde. Unsere Beobachtungen weisen indessen darauf hin, daß wenn die verletzte Hornhaut in 2—5 Tagen nach der Infektion zur Gänze infiltriert ist, einschmilzt das Auge in eine kritische Situation gerät und selbst bei Anwendung von Antibiotica nur unter Zurücklassung schwerster Zerstörungen erhalten werden kann.

Das histologische Bild der entfernten Hornhautscheibe ist in Abb. 2 und 3 dargestellt. Das Epithel fehlt größtenteils, die *Bowman*-Membran ist beinahe gänzlich zerstört; ihre Reste sind nur stellenweise zu sehen. Starke Spaltbildung zwischen den Lamellen der Substantia propria mit leukocytärer und rundzelliger Infiltration. Nekrotischer Zerfall der Hornhaut in den vorderen zwei Dritteln einschließlich der Oberfläche. Die hinteren Hornhautschichten sind intakt.

Die erfolgreiche Bekämpfung der Infektion nach der Staroperation im 2. Fall kann als Beweis dafür dienen, daß das Auge mitunter mit Hilfe zeitgerecht eingeleiteter energischer Therapie gerettet werden kann. Zumeist besteht jedoch keine andere Wahl, als die dringende

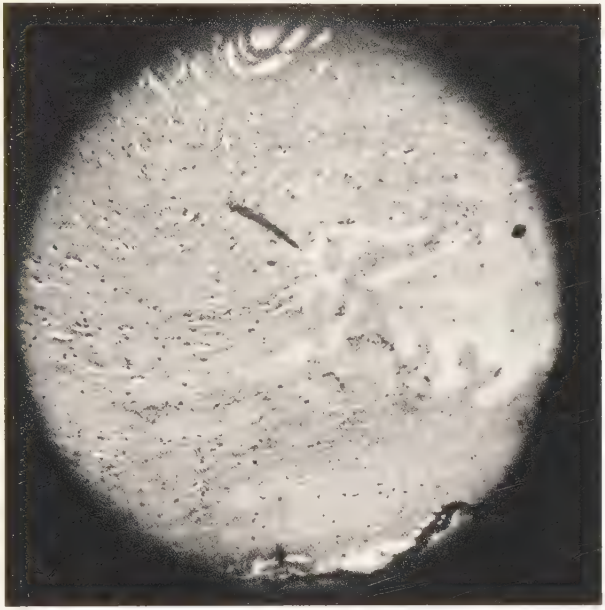


Abb. 2

Abb. 3

Abb. 2 u. 3. Die entfernte nekrotische Hornhautscheibe in schwacher und starker Vergrößerung

Keratoplastik. Im Besitz des gegenwärtigen Medikamentenschatzes und zeitgemäßer Technik kann dieser Eingriff bei perforierenden, oder bereits durchgebrochenen Ulcera, bei Absc. corneae, Keratitis neuroparalytica usw. mit Erfolg durchgeführt werden. Auf diese Weise kann auch der Ablauf vieler rezidivierender, heilungsträger Hornhautprozesse verkürzt werden; es kann der Entstehung eines schweren Zustandes vorgebeugt werden; letztlich wird alle Ausgangslage für eine spätere *optische* Transplantation hierdurch verbessert. Was wäre wohl geschehen, wenn wir auch im 3. Fall zugewartet hätten? Wahrscheinlich hätten wir das Auge infolge der rapiden Progression des Zerstörungsprozesses verloren. Und wenn wir auch Glück gehabt hätten, und es nicht zum schwersten Ausgang gekommen wäre, wäre doch eine Situation entstanden, die eine spätere aussichtsvolle Hornhauttransplantation vereitelt hätte. Es wäre ein Leukoma adhaerens corneae entstanden, mit dichter Narbe, eventuell auch Linsentrübung. Allenfalls wäre durch das Zuwarten nur ein schlechterer Zustand entstanden. Wir halten also die dringende Keratoplastik in derlei Fällen für unbedingt angezeigt.

Wir haben eine Scheibe von 9 mm Durchmesser transplantiert. Alberth empfiehlt die Befestigung der Scheibe bei perforierendem Ulcus corneae mit der Harmsschen fortlaufenden Naht mit 10,0 Nylonfaden. Wenn jedoch neben dem Limbus der schmale Hornhautstreifen geschwollen, verdickt und brüchig ist, scheint es uns nicht zweckmäßig zu sein diesen dünnen Nylonfaden anzuwenden — obwohl der Abschluß der Scheibe mit der fortlaufenden Naht besser gesichert ist —, da er durchschneiden kann. Leichter zu handhaben ist die direkte Naht mit der aus Rattenschwanzsehne hergestellte „*Biosutur*", die möglicherweise sogar eine biogene Stimulation bedeutet, allenfalls aber gewebsfreundlich und resorbierbar ist, so, daß die spätere Nahtentfernung entfällt. Die 9 mm Scheibe haben wir mit 12 Nähten fixiert; vielleicht wäre es richtiger gewesen, 16 Nähte zu legen. Wir hätten vielleicht den postoperativen Irisprolaps vermieden, der uns zur nachträglichen Iridektomie gezwungen hat.

Die 3 Fälle gemeinsam betrachtend, können wir den Schluß ziehen, daß bei PS-Infektion schon im Anfangsstadium die therapeutische Keratoplastik angezeigt ist.

Zusammenfassung

Bericht über 3 Fälle von durch Pseudomonas pyocyanea verursachten schweren Hornhautinfektionen. Nach Fremdkörperverletzungen sowie bei der Vorbereitung zu Eingriffen sind Breitspektrumantibiotica anzuwenden.

Schon im Anfangsstadium hält Verfasser die therapeutische Keratoplastik für angezeigt.

Literatur

Alberth, B.: Über die therapeutische Keratoplastik. Szemészet **95**, 12—18 (1958). — Alberth, B., P. Elek, Zs. Herpay u. I. Szilágyi: Primycin und Penicillsäure in der Augenheilkunde. Ophthalmologica (Basel) **134**, 54—61 (1957). — Bauer, N., u. L. Géder: Gezielte Antibiotikumtherapie der chronischen Bindehautentzündungen. Vortrag der Wissenschaftlichen Sitzung Debrecen 1958. — Bignell, J. L.: Infection of the cornea with B. pyocyaneus. Brit. J. Ophthal. **35**, 419—423 (1951). — Braun-Vallon, S., F. Gaud et R. Solle: Trois cas de panophthalmie a bacille pyocyanique aprés opération de cataracte. Bull. Soc. Ophthal. France **1957**, 82—89. Ref. Zbl. ges. Ophthal. **72**, 233 (1957). — Daniel, G. V.: The contamination of fluorescein solutions with special reference to pseudomonas aeruginosa (Bacillus pyocyaneus). Amer. J. Ophthal. **39**, 55—60 (1955). — Eareckson, V. O., J. M. Miller and P. M. Long: Infection of eye due to pseudomonas aeruginosa treated with Polymixin and „Varidase". Arch. Ophthal. **49**, 158—160 (1953). — Goettsch, F. J. B.: Pseudomonas arruginosa infection of the eye. Ned. T. Geneesk. **1958**, 108—111. Ref. Zbl. ges. Ophthal. **73**, 332 (1958). — Grün, P., u. W. Reinhardt: Zur Therapie der experimentellen Pyocyaneus infection der Kaninchenhornhaut. Ref. Zbl. ges. Ophthal. **54**, 177 (1950/51). — Gurd, D. P.: Treatment of corneal infections due to pseudomonas pyocyaneus with polymixin B sulphate ointment. Brit. J. Ophthal. **40**, 159—166 (1956). — Kettesy, A.: Zu Fragen der Operationstechnik des Instrumentariums, des Nahtmaterials und des Transplantatschutzes sowie der Nachbehandlung der Keratoplastik. Keratoplastik-Symposion. Halle a. d. Saale: Carl Marhold 1957. — Klein, M., and E. G. Millwood: Infection with pseudomonas pyocyanea treated with streptomycin. Brit. J. Ophthal. **37**, 30—36 (1953). — Maschler, J.: A case of pyocyaneus ring abscess of the cornea treated with streptomycin. Brit. J. Ophthal. **32**, 426—428 (1948). — Moorman, L. T., and F. Herbert: Treatment of pseudomonas corneal ulcers. Arch. Ophthal. (Chicago) **53**, 345—350 (1955). — Nagy, F., u. Gy. Imre: Über die Entstehung und Therapie der durch Pseudomonas pyocyanea verursachten Hornhautgeschwüre. Szemészet **93**, 13—18 (1956). — Ohm, J.: Pyocyaneusinfektion der Hornhaut. Klin. Mbl. Augenheilk. **78**, 62—64 (1927). — Riegelman, S., D. G. Vanghan, and M. Okumoto: Antibacterial agents in pseudomonas aeruginosa contaminated ophthalmic solutions. J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed. **45**, 93—98 (1956). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **70**, 16 (1957). — Schneider, R.: Klinisches und Experimentelles zur Infektion mit Pyocyaneus und Bact. fluorescens liqu. und zur Ringabsceßbildung. Klin. Mbl. Augenheilk. **77**, 103—115 (1926). — Vörösmarthy, D., u. K. Benkő: Sonnenlicht (solaris) Kauter. Szemészet **95**, 5—7 (1958).

Dr. L. Molnár, Debrecen (Ungarn), Szemklinika 12

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 8—23 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. H. Pau)

Zusammenhänge zwischen verschiedenartigen passiven und aktiven Bewegungsqualitäten des Auges und der jeweiligen Sehleistung*

Elektro-okulographische Untersuchungen

Von

H. F. Piper und G. Holland

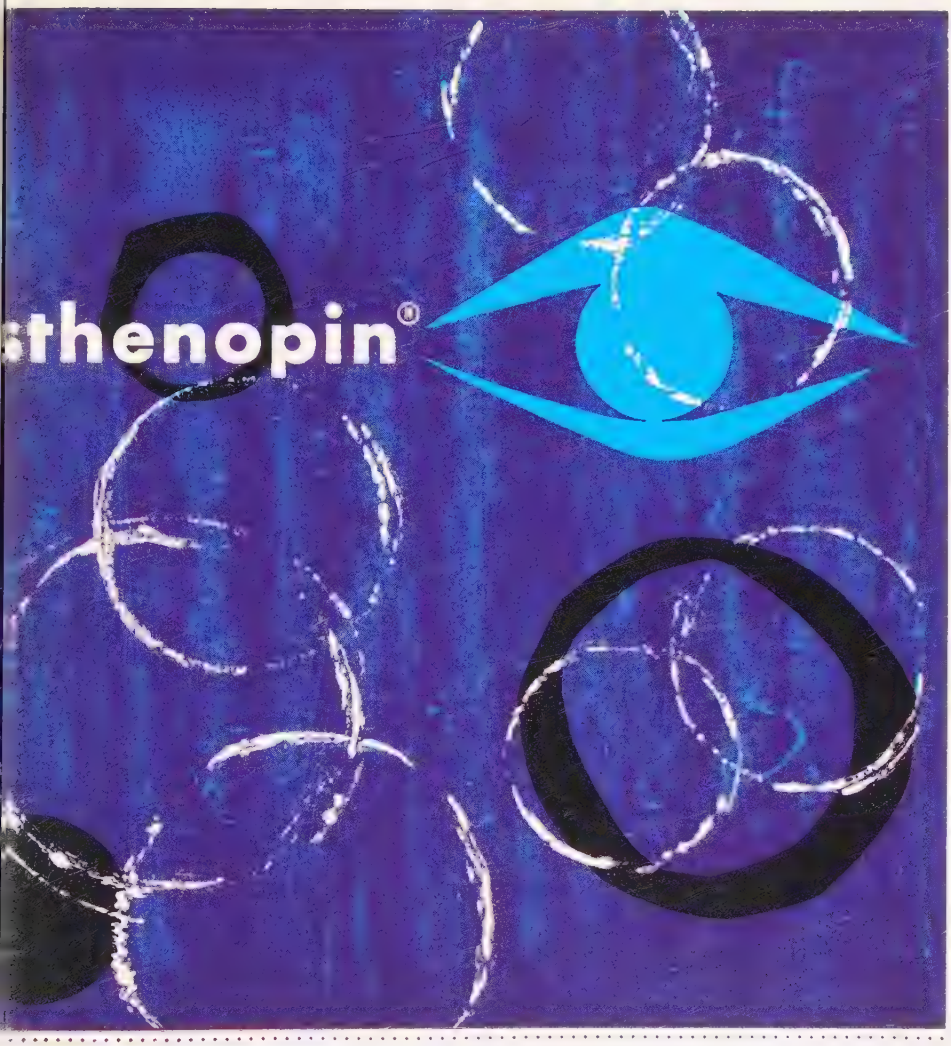
Mit 14 Textabbildungen

Zu jeder eingehenden klinischen Untersuchung des Auges gehört wenigstens eine einfache Prüfung der verschiedenartigen Bewegungsformen; es gilt als Regel, daß sie bei einer Störung des peripheren sensorischen Apparates zunächst intakt, bei einer solchen des peripheren motorischen hingegen grob verändert sind. Schwieriger liegen die Verhältnisse bei den sog. dissoziierten Blicklähmungen: Gewisse aktive Bewegungen fehlen oder sind unzulänglich, während andere mehr passiv ablaufende ausgeführt werden können.

Mit genaueren Methoden der Registrierung findet man nun über diese grob-klinischen Zusammenhänge hinaus feinere Beziehungen zwischen dem Bewegungsverhalten der Augen und ihrer jeweiligen Sehleistung. So wird schon das gesunde Auge unter ungünstigen, nur eine undifferenzierte Gesichtssinnleistung erlaubenden Umweltbedingungen viel unbeherrschter eingestellt als unter optimalen; vor allem aber läßt sich jeder wie auch immer geartete krankhafte Abbau im Bewegungsverhalten aufzeigen.

Untersucht man mit einer genau abstufbaren Methodik, so genügt es bis zu einer gewissen Grenze, nur die Ausführung einzelner oder sogar nur einer einzigen senso-motorische Qualität zu bestimmen. Eine umfangreiche Literatur liegt vor über Zusammenhänge zwischen Nystagmus und Sehstörung; besonders seien die Arbeiten von Ohm genannt. An dieser an sich primitiven, rhythmisch-automatenhaft ablaufenden Bewegungsform lassen sich schließlich sogar Aussagen über höhere Gesichtssinnleistungen machen, die ihr zweifellos zunächst nicht adäquat sind; so beobachtet Günther die äußerst mögliche Feinheit des optokinetischen Nystagmus und schließt aus dieser Grenze auf das minimum separabile. Eine andere noch weitgehend passive Verhaltensweise ist das Haften des Auges an einem Gegenstand, die „Fixation" und die Führungsbewegung; sie kann die Beurteilung des Nystagmus ergänzen (Ohm) oder ersetzen (Goldmann). Auf die differenzierte Wahrnehmung, wie sie etwa das Lesevermögen darstellt,

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.



ffe: Pilocarpin. bor. 0,2 %
Kalium jodatum 0,5 %
OP. 10 ccm 1,45

asthenopin®

Zur Behandlung von Ermüdungserscheinungen muskulärer,
nervöser und akkomodativer Art am Auge
durch Tonisierung des Ziliarmuskels

Gebühr bezahlt beim Postamt
Berlin-Charlottenburg 2

Anforderungskarte für Ärztemuster

dr.
mann
berlin
charlottenburg 2

Stempel und Unterschrift erbeten

ann man aber sicher aus diesen Bewegungen nur annähernd schließen: enn das Anhalten des Auges aus einer rhythmischen Bewegung mit rößerer Amplitude stellt zweifellos noch keine beherrschte foveolare Einstellung dar, und grob-sakkadierte Führungsbewegungen sind mögch, auch ohne daß die Konturen des Führungsobjektes genau abetastet werden können.

Die höhere epikritische Leistung des Gesichtssinnes setzt willkürlich bstufbare senso-motorische Einstellbewegungen voraus. Noch verältnismäßig grob sind die großen Blickbewegungen, die MACKENSEN nd BURIAN zur Kennzeichnung der Amblyopie verwenden. Dem enauen Auflösungsvermögen und der Lesefähigkeit dienen feinste ktive, die foveolare Einstellung des Auges umspielende Tastbeweungen; sie sind sicherlich schwer zu registrieren, stellen aber hier die igentliche adäquate Bewegungsform dar. Wie in einer früheren Arbeit usgeführt wurde, müssen aber niedere „dyskritische" und höhere epikritische" Leistungen untersucht werden, wenn die Gesichtssinnistung ausreichend erfaßt werden soll. Auch der optokinetische Nystagmus, ferner Dreh- und kalorischer Nystagmus sind als „Raumeharrungsreflexe" wichtig; erinnert sei an die klassische Analyse omplizierter Bewegungsstörungen durch WIRTHS.

Methode

Zunächst galt es, für jede Leistungsstufe des Gesichtssinnes eine däquate Bewegungsform auszulösen. Ausgang bildete das bereits in iner früheren Arbeit entwickelte und unterdessen klinisch weiter rprobte Verfahren der Gesichtssinnprüfung in Funktionsstufen, durcheführt am Projektionsadaptometer von RIEKEN-MEESMANN. Um den bergang zwischen verschiedenen Bewegungsabläufen im Okulogramm esser erfassen zu können, wurden Form und Reihenfolge der gezeigten ehzeichen wieder abgeändert, und zwar erschienen in der bewegten treifenfläche des Projektionsadaptometers mit zunehmender Helligkeit acheinander noch folgende unbewegte Sehzeichen: eine gröbere Marke n Zentrum der Fläche, 4 im Rechteck angeordnete Zielpunkte für die instellbewegungen und zwischen ihnen 2 horizontale Reihen kleinster ünktchen. [Eine Abbildung des Reizmusters findet sich im Bericht über ie 62. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 959, S. 107ff. (Bergmann-Verlag München).]

Die Untersuchung geht folgendermaßen vor sich: Die Versuchsperson wird n einem völlig dunklen Raum — nach einer Anpassungszeit von 45 min — zunächst iner subjektiven Prüfung unterzogen; sie sitzt in der üblichen Weise 35 cm vom rojektionsschirm entfernt, das Kinn auf einer Kinnstütze, und blickt in Erwartung der ersten Lichtbewegung vor sich ins Dunkle. Der Versuchsleiter steigert llmählich die Helligkeit und notiert die Leuchtdichte, die für das Erkennen der

einzelnen Sehzeichen erforderlich ist. Diese wird am Projektionsadaptometer auf einer Skala abgelesen. Die Abstufung erfolgt durch Graukeile in logarithmischer Progression zwischen 0 und 4, wobei 0 die größte Leuchtdichte von 0,05 asb anzeigt. Die Versuchsperson, die das Auftauchen der einzelnen Sehzeichen durch Zuruf angibt, bemerkt zunächst eine unbestimmte Lichtbewegung, dann die Streifen, die in 4 verschiedenen Richtungen vorbeiziehen können. Mit der weiteren Helligkeitssteigerung taucht in der Mitte der Projektionsfläche eine größere dunkle Marke auf, dann 4 weniger große im Rechteck angeordnete Punkte und schließlich zwischen den beiden oberen und den beiden unteren dieser mittelgroßen Punkte je eine Reihe kleiner Punkte, die abgezählt werden müssen. Dann wird noch der kleinst-mögliche Niedentext gelesen. Die Augen werden zunächst einzeln, dann gemeinsam freigegeben.

Es folgt die „objektive" Untersuchung der zugehörigen Augenbewegungen mit Hilfe eines Schwarzerschen Elektroencephalographen. Die Registrierung wurde bei den anfänglichen Untersuchungen mit den bei der Elektroencephalographie üblichen Kanälen vorgenommen, bei denen die größte Zeitkonstante 1,0 beträgt. Für die Aufzeichnung von Augenbewegungen ist es jedoch günstiger, Kanäle mit noch größerer Zeitkonstante zu wählen: Hierdurch läßt sich der wirkliche Ablauf der Augenbewegungen exakter wiedergeben; die Kurve fällt nach Ausführung einer Augenbewegung um so langsamer zur Nullinie ab, je größer die Zeitkonstante ist. Es wurden daher zwei Spezialkanäle für Okulographie mit einer Zeitkonstanten von 4,0 eingebaut. Mit Hilfe dieser Spezialkanäle wurden die Augenbewegungen eines Teiles der Patienten registriert, die in der 2. Mitteilung besprochen werden.

Die Elektroden wurden anfangs in der früher von Mackensen empfohlenen Weise mittels einer Spezialbrille angelegt. Die differente Elektrode ruht dabei jeweils auf dem seitlichen Rand der knöchernen Augenhöhle und liegt dem schläfenwärtigen Lidwinkel direkt an. Der Nachteil dieser Methode ist, daß der Druck der Elektroden auf Lider und Bulbus vom Patienten als unangenehm empfunden wird und leicht die Registrierung störende Lidschläge auftreten, ferner die Tränensekretion gesteigert werden kann, wodurch das Sehen behindert wird. Die Ableitung erfolgte gegen an den Ohrläppchen befestigte indifferente Elektroden. Später wurden Klebeelektroden benutzt, wie sie auch von Monnier und Burian angegeben werden. An jedem Unterlid werden innen und außen mit Hilfe eines Heftpflasterstreifens zwei Napfelektroden (geliefert von der Fa. Schwarzer) befestigt. Diese haben in der Mitte eine kleine Öffnung, durch welche mittels einer Rekordspritze und Tränenwegskanüle eine Spezialelektrodenpaste eingefüllt wird. Diese Art der Befestigung ist für den Patienten wesentlich angenehmer, vermehrter Tränenfluß tritt nicht auf, Lidschäge werden praktisch nicht mitregistriert.

Der Patient wird vor dem Beginn der Versuche belehrt, Kopf und Körper völlig unbewegt zu lassen und sich ohne besondere Anstrengung und ohne die Augen etwa gewaltsam aufzureißen, die Richtung der im Dunkeln liegenden Projektionsfläche vorzustellen. Er hat weiterhin folgende Anweisung: Beim Auftauchen der Streifenfläche soll er sich auf die Mitte der Fläche einstellen und die dort befindlichen Streifen möglichst genau zu sehen trachten. Taucht mit zunehmender Helligkeit der feststehende dunkle Fleck im Zentrum auf, so soll er diesen ruhig anblicken, bis dann die 4 im Rechteck angeordneten Punkte sichtbar werden. An diesen läßt er nun den Blick entlang wandern, d. h. die einzelnen Punkte sollen möglichst rasch nacheinander aufgesucht werden, und zwar in der Richtung des Uhrzeigers. Schließlich kann er die Punktreihen erkennen; die sie zusammensetzenden feinen Pünktchen soll er immer wieder durchzählen, die oberste von links nach rechts, die untere umgekehrt. (Das Lesen von Niedentexten entfällt bei dieser objektiven Prüfung.) — Am Ende der Untersuchung

werden zur Kontrolle — bei maximaler Helligkeit der Projektionsfläche — die einzelnen Sehzeichen (Streifen, Mittelpunkt, im Viereck angeordnete Punkte, Punktreihen) nocheinmal in der festgelegten Reihenfolge abgetastet.

Während der ganzen Untersuchung werden im angrenzenden Raum, in dem sich das Projektionsadaptometer und der Elektroencephalograph befinden, die Registrierung der Augenbewegungen überwacht und die von einer Hilfsperson am Adaptometer eingestellten Helligkeiten fortlaufend auf der Kurve vermerkt.

Vor jeder Analyse werden klinisch untersucht: Visus, Lesefähigkeit und Gesichtsfeld, willkürliche Bewegungen, Einstellbewegungen zwischen zwei vorgehaltenen Fingern in verschiedenen Richtungen und Entfernungen einschließlich von Konvergenzeinstellungen, Führungsbewegungen verschiederer Geschwindigkeit einschließlich der Konvergenz und Divergenz, Haften der Augen am Fixationsobjekt bei passiver langsamer Kopfdrehung, Zurückbleiben bei rascher Kopfdrehung, schließlich der optokinetische Nystagmus an der von MEESMANN angegebenen Drehschleife.

Ergebnisse am Normalen

Die dem Untersuchten abgeforderten Gesichtssinnleistungen erzeugen recht charakteristische Kurvenzüge, aus denen sich das sensomotorische Verhalten der Augen gut erkennen läßt. Die Abb. 1 vermittelt einen schematischen Überblick über eine solche Kurve. Zunächst

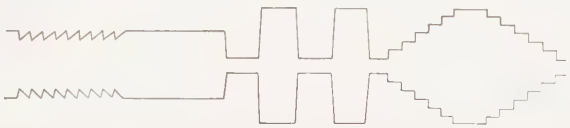


Abb. 1. Schematische Darstellung des Kurvenverlaufes (von links nach rechts geschrieben). Die obere Kurve ist vom rechten, die untere vom linken Auge abgeleitet. 1. Rucknystagmus beim Auftauchen der Streifenbewegung; 2. Augenruhe beim Anblicken des runden Punktes; 3. Einstellbewegungen auf die 4 im Rechteck angeordneten Punkte; 4. Zählbewegungen, hervorgerufen durch Abtasten der Punktreihen

erscheint das von den Veröffentlichungen JUNGS und MACKENSENS bekannte Bild der nystagmischen Bewegungsabläufe, bestehend aus oscillatorischen Schwankungen um die Nullinie. Mit der Betrachtung der zentralen Marke hören dann die Potentialschwankungen völlig auf. Ein charakteristisches Bewegungsbild entsteht dann wieder durch die Einstellung auf die im Rechteck angeordneten Punkte: Es kommen ebenfalls annähernd rechteckige Figuren zustande. Die beim Abtasten der Punktreihen aufgezeichnete Kurvenform setzt sich aus 2 Grundbestandteilen zusammen: aus einem weiträumigen Schwanken um die Null-Linie nach Art einer Führungsbewegung und aus einer feineren Zick-Zack-Bewegung, die dem eigentlichen Abzählen der Pünktchen entspricht. Jedes dieser 4 Kurvenabschnitte gehört zu einer bestimmten Helligkeitsspanne; durch schnellere oder langsamere Steigerung der Helligkeit lassen sich die einzelnen Abschnitte ausdehnen oder abkürzen.

Die Kurven der beiden Augen sind in unserer Darstellung untereinander geschrieben; die obere stammt vom rechten, die untere vom linken Auge. Dem Sitz

der Elektroden entsprechend werden nur horizontale Bewegungen als senkrechte Komponente der Kurven aufgezeichnet, und zwar drücken sich gleichgerichtete Bewegungen der Augen als entgegengesetzte Schwankungen der Kurven aus. Verläuft die obere Kurve nach unten, so bedeutet das eine Rechtswendung des rechten Auges, verschiebt sie sich nach oben, eine Linkswendung. Das Gegenteil gilt für das linke Auge. Steigen beide Kurven an, so müssen die Augen konvergieren, fallen sie ab, divergieren. Augenruhe und vertikale Bewegungen werden mit der Papierbewegung zu horizontalen Strecken. Zu berücksichtigen ist ferner die Tatsache, daß sehr langsame Bewegungen nicht getreu aufgezeichnet werden, da das Wechselstrompotential allmählich zur Null-Linie abfällt.

Wird der Kopf mitbewegt, so entspricht die aufgezeichnete Kurve naturgemäß nicht mehr allein den Augenbewegungen. Allerdings sind größere „Massenbewegungen" gerade für bestimmte primitive Verhaltensformen charakteristisch, etwa bei Amblyopie und Nystagmus. Aber auch manche sonst unauffällige Personen eignen sich – wohl auf Grund ihrer Gesamtkonstitution — nicht für derartige Untersuchungen, da sie ihre Körperhaltung nicht genügend beherrschen können. Den meisten Menschen allerdings gelingt es ohne große Schwierigkeiten, die einzelnen Aufgaben ohne störende Mitbewegungen auszuführen. Eine ausführliche Erklärung und eine gewisse Einübung — die schon mit der „subjektiven" Voruntersuchung beginnt — ist erforderlich.

Durch allgemeine Unruhe und Kopfbewegungen entstehen entstellende Unregelmäßigkeiten der Kurven. Die normalen Lidschläge erzeugen gleichsinnige, leicht zu erkennende Potentialschwankungen beider Augen. Ein- und doppelseitige Lidkrämpfe hingegen rufen gigantische Schwankungen und eine Deviation des ganzen Kurvenniveaus hervor. Oft werden die Potentiale beider Augen völlig asymmetrisch, offenbar weil sich die gegensinnigen und die gleichsinnigen Bewegungen auf der einen Stelle addieren, auf der anderen subtrahieren. Krampfartige Anspannungen des M. orbikularis führt zu Fibrillationspotentialen. Verlaufen die Kurven anstatt gegensinnig mehr oder weniger parallel, so ist vor allem an asymmetrische Mitbewegungen des Kopfes und der Lider zu denken. Tränenfeuchtigkeit vergrößert alle Potentiale. Diese Störungen fehlen bei der neuen Ableitung fast völlig. Experimentell lassen sich durch Kopfdrehungen bei stillstehenden Augen nystagmusartige Bilder oder auch größere Schwankungen erzielen; die Wendepunkte sind meist auffällig stumpf. Zuvor wurden die einzelnen Bewegungen bei Tageslicht unmittelbar beobachtet, so daß dann das Verhalten bei der Untersuchung im Dunkeln oft besser verstanden werden konnte.

Welche Befunde lassen sich nun mit dieser Anordnung erheben? Zunächst wird man das Auftreten der einzelnen Bewegungsqualitäten im Okulogramm beobachten und die Lage dieser Schwellen im Band der Helligkeitswerte mit den zuvor gewonnenen subjektiven Schwellen vergleichen. Allerdings darf man keinen zu engen Zusammenhang erwarten; denn — ähnlich wie es für die klassische Adaptationskurve bekannt ist — sind die in einem Untersuchungsgang gewonnenen Schwellen mit denen eines anderen nicht identisch. Nur große Unterschiede sind zu verwerten. Auch muß die in einer früheren Arbeit hervorgehobene Tatsache berücksichtigt werden, daß die motorische Aktivität der Augen erst später auftritt als die an der Schwelle noch unvollkommene Wahrnehmung. Der Normale beginnt zwischen den Helligkeitseinstellungen 4,1 und 3,8 mit dem Nystagmus und zwischen

1,8 und 1,5 mit dem Punktezählen — dazwischen liegen die beiden anderen Tätigkeiten der Fixation und der Einstellbewegung.

Aufschlußreich sind auch die Übergänge zwischen den einzelnen Bewegungsarten. Beim Normalen setzt der Nystagmus mehr allmählich ein; zunächst sieht man einzelne Zuckungen, dann Gruppen und erst

Abb. 2. Kurve einer jugendlichen Normalperson, von links nach rechts geschrieben, die obere vom rechten, die untere vom linken Auge abgeleitet. Subjektive Schwellen: Streifen 3,9; grober Punkt 2,9; vier Punkte 2,6; Punktreihen 2,0; bei 0,0 Nieden 4 gelesen. Objektive Schwellen: Nystagmus ab 4,0; Augenruhe ab 2,9; Einstellbewegungen ab 2,5; Zählbewegungen ab 1,6. (Links unten Maßstab 200 mV; oben Zeitmarkierung 1,0 sec.)

bei genügender Helligkeit den vollen Nystagmus, der auf weite Strecken einen gleichmäßigen Rhythmus und Ausschläge gleicher Höhe beibehält. Es handelt sich aber von vornherein um einen deutlichen Rucknystagmus. Läßt man die eben ausreichende Helligkeit einige Zeit bestehen, so bleibt der Nystagmus unregelmäßig. — Die nächsten Bewegungsqualitäten lösen sich aber recht unvermittelt ab; höchstens die erste Strecke ist bisweilen noch etwas unterwertig, also die Fixation ein wenig unruhig, der Ausschlag der Einstellbewegung noch kleiner, die Zählbewegung nicht scharf konturiert. Das entspricht auch dem subjektiven Eindruck: Das erste Vorüberhuschen der Streifen ist noch undeutlich, die weiteren Konturen lassen sich aber vom ersten Auftauchen an recht gut erkennen.

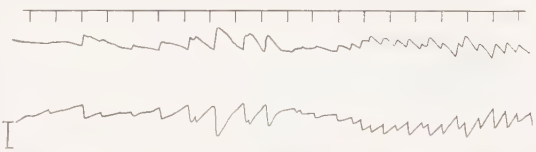


Abb. 3. Nystagmusbeginn: Zunächst unregelmäßiger, dann bei zunehmender Helligkeit gröberer und schließlich gleichmäßiger Rucknystagmus mit einzelnen Gruppenbildungen

Außer der Schwellenlage und der Übergangszone zwischen den 4 Bewegungstypen ist nun die eigentliche Ausführung der Bewegungen zu beachten, allerdings auch am schwierigsten zu beurteilen. An eine Ausmessung der Ausschläge, also an die quantitative Wertung haben wir uns nicht herangetraut; handelt es sich ja schon auf Grund der Entstehung der Potentiale aus Verschiebungen des korneo-retinalen Stromes sowie auf Grund der zweidimensionalen Ableitung um keine quantitativ getreue Wiedergabe der Augapfeldrehungen, sondern um Äquivalentbilder. Immerhin lassen sich Abweichungen von der

Idealkurve, wie sie die Abb. 1 zeigt, gemeinsam mit den sonstigen klinischen Beobachtungen diagnostisch verwerten.

Abb. 2 stellt die Kurve einer jugendlichen Normalperson dar, die bereits von der konstruierten Idealkurve gewisse Abweichungen erkennen läßt. Besonders sind die kleinen Fixationsbewegungen und -sprünge, die beim Abtasten der Punkte auftreten, in Wirklichkeit ungleichmäßiger und ändern sich auch bei mehrfachem Punktezählen, offenbar weil eben doch auch mehrere Pünktchen gemeinsam erfaßt werden können. Abb. 3 zeigt den Nystagmusbeginn: Aus einzelnen Rucken entwickeln sich Gruppen und dann erst ein regelmäßiger Nystagmus. Das entspricht wieder dem subjektiven Eindruck; an der Wahrnehmungsschwelle verschwindet der Bewegungseindruck zeitweilig.

Ergebnisse bei krankhaftem Abbau

Ist die Gesichtssinnleistung gemindert, so sind alle oder auch nur einzelne Schwellen erhöht, die Übergangszone zwischen ihnen verbreitert, und die Bewegungen werden mangelhaft ausgeführt. Wie in einer früher veröffentlichten Arbeit, die sich mit einer Leistungsprüfung des Gesichtssinnes in Funktionsstufen beschäftigte, näher ausgeführt wurde, läßt sich nicht nur die absolute Lage, sondern auch gerade das gegenseitige Verhältnis der Schwellen zueinander zur Beurteilung der Leistungsveränderung heranziehen. Das gilt eigentlich noch in vermehrtem Maße für die Okulographie.

Beginnen wir mit Veränderungen, die mit Sicherheit auf eine Erkrankung des peripheren Sehorgans bezogen werden können. Wir finden bei einer Erkrankung des sensorischen Apparates: 1. Abbau bzw. Ausfall der höheren Leistungen im Zusammenhang mit Zentralskotom; 2. Abstandsvergrößerung zwischen allen Schwellen mit besonderer Beeinträchtigung der höheren Leistungsstufen bei parazentralen Gesichtsfeldausfällen und 3. Absinken der einfachen Leistungsqualitäten im Falle der peripheren Gesichtsfeldeinengung. Trotz dieser völlig verschieden charakterisierten Formen des Gesichtssinnabbaues versagen mit dem weiteren Fortschreiten der Erkrankung als erste die höheren Leistungen, also die Lesefähigkeit, als letztes bleibt das primitive Hell-Dunkel-Sehen (Streifenmuster) erhalten, wenn auch oft erst bei stärkster Leuchtdichte. Im Falle einer derartigen Störung der Sensorik richtet sich nun das senso-motorische Verhalten im Okulogramm eng nach der Schwellenlage für die einzelnen Wahrnehmungsstufen, d. h. die Bewegung beginnt sofort mit dem Auftauchen des auslösenden Sehzeichens. Meist ist allerdings unter krankhaften Verhältnissen die Übergangszone verbreitert, d. h. die Ausführung der geforderten Tätigkeitsformen noch in dieser oder jener Hinsicht

BÜCHEREI DES AUGENARZTES

Beihefte der Klinischen Monatsblätter für Augenheilkunde
Herausgegeben von Prof. Dr. R. Thiel, Frankfurt a. M.

34. Heft

Tetanie und Auge

Von

Prof. Dr. med. et phil. Friedrich Holtz

Mit 26 Abbildungen und 30 Tabellen. 1960. VII, 79 Seiten. Kartoniert DM 12.—

Als erstes Heft der „Bücherei des Augenarztes" erschien 1938 aus der Feder von Meesmann „Hypocalcämie und Linse. Ein Beitrag zur Behandlung der Tetanie und der Cataracta tetanica mit A. T. 10 (Holtz)". Das wertvolle Werk ist seit Jahren vergriffen. Das Grenzgebiet Tetanie und Auge hat, wie die Weltliteratur beweist, in allen Ländern zunehmendes Interesse gefunden.

Die verschiedenen Krankheitsbilder der Tetanie geben durch ihre mannigfachen und oft uncharakteristischen Erscheinungsformen oft zu Fehldiagnosen Anlaß. Immer wieder hat sich jedoch gezeigt, daß der Augenarzt vielerlei Symptome feststellen kann, die zur Diagnose „Tetanie" führen.

So wurde von ophthalmologischer Seite Prof. Friedrich Holtz als bester Kenner der Tetanie gebeten, das von Meesmann erschlossene Gebiet neu zu bearbeiten. An der Sammlung des Erfahrungsgutes haben sich sämtliche Universitätsaugenkliniken von Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt.

Die vorliegende Darstellung beweist überzeugend, welch wichtige Rolle der ophthalmologischen Diagnostik auf diesem umfangreichen Gebiet zukommt und vermittelt dem Augenarzt alle klinischen und experimentellen Erkenntnisse, die ihn vor falscher Diagnose oder Therapie und deren irreparablen Schäden zu bewahren vermögen.

FERDINAND ENKE VERLAG · STUTTGART

Inhaltsübersicht

Vorwort

Die verschiedenen Formen der Tetanie. Die hypokalzämische Tetanie. Die kryptogenetische Nebenschilddrüseninsuffizienz.

Wie entsteht die tetanische Katarakt? Experimentelle Arbeiten zur Klärung der Kataraktbildung durch Hypokalzämie. Der Schichtstar des Menschen. Modellversuche an der Augenlinse. Manifestationsdauer der tetanischen Katarakt. Häufigkeit der tetanischen Katarakt. Tetanische und myotonische Katarakt. Häufigkeit postoperativer und kryptogenetischer Katarakte sowie anderer Starformen bei Männern und Frauen.

Pathologisch-chemische Physiologie des Auges bei Hypokalzämie. Liquor cerebrospinalis. Kammerwasser. Glaskörper. Linse. Diagnose der Tetanie. Therapie der hypokalzämischen Tetanie.

Hyperkalzämie und Auge. Normokalzämische Tetanieformen. Pseudokalzämische Tetanie. Glaukom bei Tetaniepatienten. Das normokalzämische funktionelle tetanische Syndrom. Asthenopie. Augenarzt und Tetanie.

Literatur. Register

FERDINAND ENKE VERLAG · STUTTGART

Der Unterzeichnete bestellt hiermit aus dem Verlag **Ferdinand Enke, Stuttgart:**

..... **Holtz: Tetanie und Auge**
Kartoniert DM 12.–

Ferner:

_____

Name

Ort und Datum

Genaue Anschrift

Bitte recht deutlich, mögl. auch Stempel!

Ohne weitere Zusätze 7 Pf. Porto

Bestellzettel

An die Buchhandlung

unzulänglich: Der Nystagmus spielt in die Augenruhe hinein, wenn der Punkt nur zeitweise sichtbar ist; die Einstellbewegungen hängen von der Auffassung der seitlich stehenden Punkte ab und lösen sich zunächst noch nicht genügend vom passiven Haften; von den Zählbewegungen sieht man zunächst nur die Führungsbewegung.

Ganz anders liegen die Verhältnisse nun im Falle einer peripheren Muskellähmung. Hier fehlt die enge Beziehung zu den Wahrnehmungsschwellen, die trotz ausgesprochener Bewegungsstörung nur etwas subnormal liegen können. Alle größeren Bewegungen laufen verlangsamt ab oder erreichen das angestrebte Ziel nicht, die kleineren sind, je nach Schwere der Lähmung, möglich, aber stark ermüdbar. Eine brauchbare Kurve läßt sich oft nur nach längerer Bemühung von Arzt und Patient erhalten, da versucht wird, das Auge durch Mitbewegung des Kopfes einzustellen. Für alle Bewegungsformen ist eine Reaktionszeitverlängerung kennzeichnend, sichtbar an dem verspäteten Auftreten der Bewegung überhaupt, an der Verzerrung der Kurvenbilder und damit auch an einer Vergrößerung der Übergangszone.

Die peripheren sensorischen und motorischen Störungen lassen sich also — natürlich weitgehend in Übereinstimmung mit den klinischen Befunden — im Okulogramm gut trennen. Hinzugezogen werden kann auch die „konsensuelle" Beeinflussung: Liegt die Unterbrechung in der afferenten Bahn, so werden die Bewegungen des gesunden Auges mitgemacht, liegt sie in der efferenten, so bleibt die Bewegung des erkrankten schlecht, gleichgültig welches Auge führt. Beobachtet man das gute Auge, während das erkrankte allein zum Sehen herangezogen wird, so ist seine Bewegungsfähigkeit im Falle der sensorischen Abbauform mit beeinträchtigt, im Falle der motorischen hingegen überschießend vergröbert (Abb. 4—6).

Viel häufiger als solche peripheren Störungen sind nach unseren Erfahrungen aber komplexere Abbauformen; zwar scheint auch bei diesen entweder der sensorische oder der motorische Apparat besonders geschädigt zu sein, aber die peripheren Endorgane stellen nicht das eigentlich erkrankte „System" dar.

Bei den anatomisch genauer lokalisierbaren Hemianopsien und Blicklähmungen läßt sich die mangelhafte Leistung noch im Sinne von Ursache und Folge von der Peripherie her deuten; so fehlt im Falle einer Hemianopsie der Bewegungsimpetus zur blinden Seite, und so verhindert eine Blicklähmung die Einstellung in eine bestimmte Richtung. Nach W. R. Hess bestimmt die zentrale Steuerung die Ordnung in der jeweiligen Leistungsstufe. Komplexe Augenfehlleistungen deuten Muskens und Chavasse als einen phylo- und ontogenetisch verständlichen Leistungswandel. An die Stelle der beherrschten Augenhaltung treten zwangsmäßig bestimmte primitive „Massenbewegungen" (Peiper), aus denen sich nach einer früher geäußerten eigenen Meinung eine eingeengte, unfreie Umweltbeziehung erkennen läßt. Die einzelnen Symptome scheinen bald mehr den Ausfällen im sensorischen, bald mehr denen im motorischen Apparat zu entsprechen, lassen

sich aber nicht als Ursache und Folge voneinander abhängig machen, sondern müssen als Parallelsymptome eines bestimmten Differenzierungsabbaues angesehen werden, zu dem auch die Unreife der anatomischen Strukturen (Augapfelbau und Muskel-Faszienapparat) gehören. Die Schwellenokulographie in Funktionsstufen scheint nun ganz besonders geeignet zu sein, sich über das Wesen derartiger komplexer Gesichtssinnstörungen eine genauere Vorstellung zu machen.

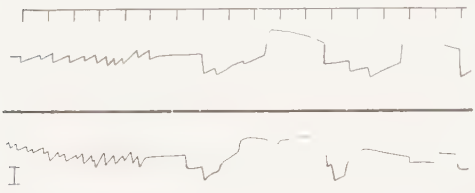


Abb. 4. Linksseitige diffuse Chorioiditis am hinteren Augenpol, S = 1/20. Die obere und die untere Kurve wurden vom gesunden rechten Auge abgeleitet, die obere bei Rechts-, die untere bei Linksfixation, dargestellt sind jeweils eine Strecke des Nystagmus und der Beginn der Einstellbewegungen. Während der Nystagmus im Schwellenbereich (rechts 3,9; links 3,6) annähernd seitengleich kommt, werden die Einstellbewegungen (rechts ab 2,4; links ab 0,8) sehr verschiedenwertig ausgeführt. Subjektive und objektive Schwellen stimmen etwa überein, links ist die Übergangszone zur Augenruhe und zur Einstellbewegung so verbreitert, daß keine geordneten Bewegungen zustandekommen. Auch subjektiv gehen die Fixierpunkte verloren

Bewegungsverarmung und unruhig-sakkadierte (nystagmiforme) Ausführung der Bewegungen schließen sich bei diesen Formen nicht aus, sondern ergänzen sich in ganz besonderer Weise; dabei steht bald die Sehminderung, bald die allgemeine Verlangsamung der einzelnen Leistungen im Vordergrund.

Abb. 5 Abb. 6

Abb. 5. Strab. conv. sin., S = 1/35 bei paravofeolärer Fixation. Das vollsichtige rechte Auge führt die Einstellbewegungen aus, das linke, dessen Muskeln sich bei der Operation strangartig entartet erwiesen, zeigt geringe Exkursionen

Abb. 6. Derselbe Fall, das schwachsichtige linke Auge führt die Einstellbewegungen aus, die Exkursionen des rechten (vom linken geführten) sind erstaunlich gut, wenn auch deutlich verlangsamt und vergröbert. (Schwelle der Einstellbewegungen beiderseits ab 2,3, keine Verbreiterung der Übergangszone). Links werden die Punktreihen nicht gesehen

Besonders auffällig ist oft *die Richtungsabhängigkeit* der pathologischen Bewegungsabläufe: In der einen besteht ein Bewegungsmangel, in der anderen hingegen ein grober Nystagmus. So fanden wir z. B. bei einem Patienten mit einem posttraumatischen Strabismus convergens in Adduktion keinen, in Abduktion hingegen heftigen spontanen Blickrichtungsnystagmus. Abb. 7 gibt die Ausführung der Einstellbewegungen auf die 4 Punkte wieder: das jeweils abduzierte Auge vollführte einige heftige Nystagmuszuckungen, an denen das adduzierte kaum teilnahm. Diese Befunde erinnern an die von Sachs als spastische Paresen beschriebenen Zwangsstellungen der Augen, bei denen man eine richtungsgebundene Grundtonuserhöhung findet: In der gewohnten

gekreuzten Fixationsstellung der Augen ist fast kein Nystagmus vorhanden. Häufig ist auch die konjugierte Richtungsabhängigkeit des Nystagmus, der in der einen Richtung besonders heftig, in der anderen aber geringer ist oder gar fehlt (nystagmusarme oder -freie Zone). Abb. 8 zeigt, daß ein heftiger Fixationsnystagmus beim Abtasten der Punkte in einer bestimmten Richtung (hier bei Linkswendung) geringer werden kann. Bei Rechtswendung und Geradeausblick ist hingegen ein heftiger Rechtsnystagmus vorhanden. Jede Überführung der Augen in die betreffende Richtung löst den zur Seite des abduzierten Auges gerichteten Nystagmus aus; es entstehen auch mit der Bewegungsrichtung der optokinetischen Reizfläche verlaufende Nystagmusrucke

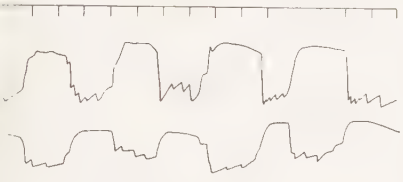


Abb. 7

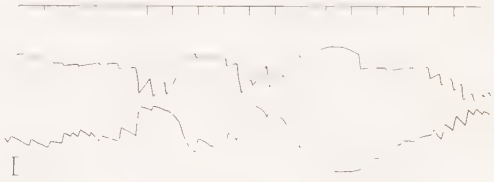


Abb. 8

Abb. 7. Beidseitiger Abduktionsdefekt mit Abduktionsnystagmus nach Schädelbruch. Nur das jeweils abduzierte Auge zeigt einen heftigen Blickrichtungsnystagmus

Abb. 8. Kongenitaler Nystagmus rotatorius, dissoziiertes Höhenschielen. Beiderseits S - 5/7, das linke Auge wird bei Fernblick, das rechte beim Lesen bevorzugt. Der Nystagmus ist besonders heftig bei Rechtsblick und fehlt bei extremem Linksblick, wenn das rechte Auge führt. Die Abbildung zeigt ferner die Strecke der Augenruhe und den Beginn des Punktezählens, beide durch den Rechtsnystagmus verändert. Optokinetisch läßt sich rechts nur ein Rechtsnystagmus, links nur ein Linksnystagmus auslösen. Die subjektiven Schwellen liegen — etwa in Übereinstimmung mit den objektiven — beiderseits: 3,6; 2,5; 2,1; 1,0. Die großen Bewegungen verlaufen aber sehr verlangsamt, die Übergangszonen sind stark verbreitert. Klinisch fehlt der Nystagmus, wenn eines der Augen in Adduktionsstellung fixiert

(sog. Inversion nach Brunner). Beim Zählen der Punktreihen wird feinschlägiger Nystagmus ausgelöst, und zwar bei Rechtsfixation Rechts- und bei Linksfixation Linksnystagmus.

Ein Gegenstück zum Nystagmus als Hyperkinese bildet die „exzentrische" asymmetrische Fixationsweise, die auf Grund einer hypokinetischen Starre die symmetrische Einstellung nicht erreicht und vergröberte Blickschwankungen erkennen läßt. Auf die richtungsmäßig fixierte Wahrnehmungshemmung wiesen Braun und Piper hin; Ohm analysierte den optokinetischen Nystagmus und fand eine richtungsbezogene Arbeitsteilung zwischen den Augen. Im Funktionsdiagramm kann sich — wie bereits in einer früheren Arbeit ausgeführt wurde — die Leistungsminderung in sehr verschiedener Weise darstellen: In einigen Fällen ist nur die höchste Funktion der „epikritischen" Leistung, der Lesefähigkeit und des Erkennens der feinen Konturen beeinträchtigt, in anderen ist auch schon die Wahrnehmung grober

Kontraste, also die „dyskritische" Leistungsqualität abgebaut. Auch das im Okulogramm analysierte Bewegungsverhalten ist sehr unterschiedlich zu werten; es bietet bald mehr Symptome einer sensorischen, bald mehr die einer motorischen Störung.

Auf Abb. 9, die von einem Patienten mit rechtsseitiger hoher Amblyopie stammt, zeigt schon das gute linke Auge (untere Kurve) bei der Rechtswendung und Einstellung des Blickes auf die rechts gelegenen Punkte (aufsteigender Teil) auffällige Sakkaden, doch sind die Bewegungen beider Augen gleichwertig. Soll das rechte Auge die Einstellung vornehmen, so bringen beide Augen nur höchst mangelhafte und verlangsamte Bewegungen hervor (Abb. 10). Hingegen war

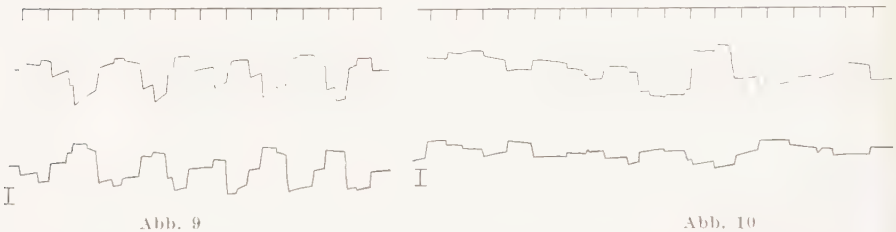


Abb. 9 Abb. 10

Abb. 9. Strab. conv. oc. d., S = 1/15 bei exzentrischer Fixation, das linke Auge fixiert. Kurvenabschnitt der Einstellbewegungen, besonders die Rechtswendung ist sakkadiert. Gute Mitbewegung des amblyopen Auges

Abb. 10. Derselbe Fall, das schwachsichtige rechte Auge soll die Einstellbewegungen ausführen. Die Bewegungen beider Augen sind völlig unzulänglich, die des rechten teilweise enthemmt. — Trotz weitgehender Verbreiterung der Übergangszone liegen die ersten 3 Schwellen beiderseits etwa gleich, erst das Punktezählen unterbleibt rechts völlig

das Verhalten bei den Zählbewegungen mehr auf ein motorisches Versagen zu beziehen: Sollte das schwachsichtige Auge zählen, so brachte es selbst im Okulogramm nichts Geordnetes hervor; trotzdem waren die auf das gute (aber nicht an der Wahrnehmung beteiligte) Auge übertragenen Bewegungen auffällig viel besser. Wieder anders lagen die Dinge beim optokinetischen Nystagmus; hier war die Bewegung richtungsabhängig aufgeteilt, d. h. im Rechtsnystagmus war das rechte, im Linksnystagmus das linke Auge überlegen. — Andere Formen der Amblyopie zeichnen sich schon durch paretisch gehemmte Einstellbewegungen aus, d. h. wie auf Abb. 5 und 6 dargestellt, ist die Bewegung des führenden Auges überschießend, wenn das amblyope allein zur Wahrnehmung herangezogen wird.

Die Abb. 11 stammt von einer leichteren Schielschwachsichtigkeit. Im Okulogramm waren besonders in der Phase des Punktezählens Unterschiede festzustellen: Das amblyope Auge ($S = {}^{5}/_{15}$) vermochte keine exakten Zählbewegungen auszuführen, offenbar der mangelhaften „parafoveolaren" Einstellung entsprechend, und auch die Führungsbewegungen blieben flach. Die Einstellbewegungen des schwachen

Auges verliefen dann sakkadiert, wenn es allein exponiert war; die des vollsichtigen waren zugleich enthemmt. Führte das gute Auge, so fiel das schlechtere Auge erst bei den Zählbewegungen ab. Aber auch die

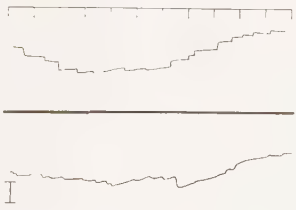


Abb. 11

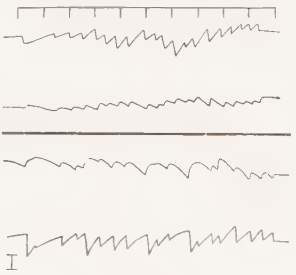


Abb. 12

Abb. 11. Strab. conv. oc. d., S = 5/15 bei parafoveolärer Fixation. Untereinander gezeichnet die Ausführung der Zählbewegungen durch das linke und durch das rechte Auge. Subjektive Schwellen: links 3,7; 2,9; 2,5; 1,3; rechts 3,7; 2,4; 2,0; 0,5. Die Ausführung der Einstellbewegungen und der Zählbewegungen ist rechts ungeschickt, d. h. flach, teilweise enthemmt und zeitlich verlangsamt

Abb. 12. Seitendifferenzen des Nystagmus bei sonst unauffälligem Befund: Beim Rechtsnystagmus zeigt das rechte, beim Linksnystagmus das linke Auge die größeren Exkursionen

Zählbewegungen des guten Auges waren insofern auffällig, als sie in der Richtung von rechts nach links sehr ungeschickt ausgeführt wurden. Was die subjektiven Schwellen angeht, so lagen sie für das amblyope Auge wesentlich höher; die Ausführung von Nystagmus und Augenruhe waren aber nicht deutlich seitenverschieden.

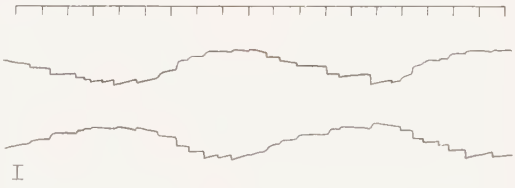


Abb. 13. Seitendifferenzen beim Punktezählen: Das jeweils abduzierende Auge scheint die genauere Bewegung auszuführen (der jeweils absteigende Kurventeil ist deutlicher gezähnt)

Aus der Analyse derartiger komplexer krankhafter Verhaltensformen werden nun auch die Besonderheiten mancher noch als *subnormal zu bezeichnenden Abartigkeiten* verständlich. So findet man — trotz normaler Schwellen und zunächst völlig normal erscheinender Bewegungen — an der Schwelle richtungsabhängige Differenzen, wie sie Abb. 12 und 13 wiedergeben: Der optokinetische Nystagmus nach rechts wurde besonders vom rechten, der nach links vom linken Auge ausgeführt. Auch die Zählbewegungen verlaufen manchmal seitenverteilt: Der jeweils absteigende Abschnitt der Kurve zeigt die deutlicheren Zacken. — Als Ausdruck einer wohl anlagemäßigen Ungeschicklichkeit oder auch eines senilen Abbaues findet man im Okulogramm bisweilen eine Sakkadierung aller Bewegungen. Während sich normalerweise die

Schwankungen um die Einstellung der Augen (Elementarfixation nach Trendelenburg) in einer dem bloßen Auge nicht erkennbaren Dimension abspielt, findet man bei diesen Menschen eine eigenartige Blickunruhe; sie vermögen nicht ruhig auf etwas hinzusehen. Im Okulogramm entstehen kleine Rechtecke (gegenüber den mehr dreieckigen Nystagmusausschlägen), sie sprechen nicht für den pendelnden oder federnden Charakter des Rucknystagmus sondern zeigen verlängerte Ruhepausen zwischen den Abweichbewegungen an, und können vielleicht als Hyperkinese des Ausschlags in Kombination mit zeitlicher Hypokinese bezeichnet werden (Abb. 14).

In Verbindung mit Hyperopie und Myopie lassen sich nach unseren Erfahrungen zwei gegensätzlich subnormale Leistungstypen auffinden; im ersten Fall sind die epikritischen Leistungen unterwertig, im zweiten die dyskritischen. So sieht man oft bei Kurzsichtigkeit, daß nur ein

Abb. 14. Punktezählen bei Fixationsunruhe, die auch alle anderen Bewegungsqualitäten veränderte. Etwas subnormale, aber nicht krankhafte Schwellen

schwacher Nystagmus auftritt, oder dieser unter Schwellenbedingungen überhaupt nicht zustandekommt. Die Schwelle der Einstellbewegungen ist leicht erhöht, und ihre Ausführung zunächst unzulänglich (verbreiterte Übergangszone). Hingegen sind die Zählbewegungen sehr gut und genau aufgeschrieben. Das unterentwickelte Auge des Übersichtigen ist im Gegenteil durch einen sehr ausgeprägten Nystagmus ausgezeichnet, der die Fixation auffällig überlagern kann, d. h. die ruhige Augenhaltung geht im Schwellenbereich einige Male wieder verloren. Die Einstellbewegungen sind sakkadiert, die Zählbewegungen schließlich in extremen Fällen unregelmäßig, d. h. die Führungsbewegung ist annähernd erhalten, die feinen Zacken aber völlig unregelmäßig gestaltet.

Besprechung

Das Schwellenbewegungsbild in Leistungsstufen erlaubt zunächst, vorwiegend sensorische und motorische Leistungsstufen zu unterscheiden. Diese Methode dürfte aber weiterhin deshalb aufschlußreich sein, weil sie vier verschiedenwertige Bewegungsformen umfaßt, von denen jede im Vordergrund der Blickstörung stehen kann; die klinisch bekannte „Dissoziierung" der sonso-motorischen Leistung, bei der z. B. die willkürlichen Bewegungen vermißt werden, die automatischen hingegen erhalten sein können, lassen sich genauer analysieren. Weiter

lassen sich auch bei Störungen vom Typ des Nystagmus (Hyperkinese) hypokinetische Anteile, bei solchen vom Typ der Blicklähmung (Hypokinese) hyperkinetisch-nystagmische Anteile aufzeigen. Die Richtungsabhängigkeit dieser hyper-hypokinetischen Kombinationen tritt in den einzelnen Leistungsschichten gegebenenfalls deutlich hervor.

Mackensen zeigte kürzlich, daß den Blickstörungen der Schielamblyopen eine rhythmische oder arrhythmische Fixationsunruhe zugrundeliegen kann; die Einstellbewegungen verlaufen oft sakkadiert. Werden Einstellbewegungen und Lesebewegungen (sowie Haften des Blickes und optokinetischer Nystagmus) nebeneinander untersucht, so läßt sich nach unseren Befunden eine Gruppe abgrenzen, in der die Sakkadierung der Einstellbewegung im Vordergrund der Abartigkeit steht; sie kann gegen (leichtere) Formen unterschieden werden, bei denen die Einstellbewegung noch annähernd normal ausgeführt werden und erst das Lesen versagt. Es handelt sich um die vorwiegend hypokinetische Form der Schielamblyopie, bei der offenbar die passiven motorischen Leistungen wie Haften und optokinetischer Nystagmus erst bei schwerster Ausprägung der Störung verfallen, wenn auch eine gewisse Vergröberung schon bei leichterer Schwachsichtigkeit bemerkbar werden kann. — Entwicklungsbedingte Amblyopie mit Spontannystagmus hingegen beeinträchtigt vor allem den optokinetischen Nystagmus; der Spontanrhythmus ist unbeeinflußbar und wir finden der Nystagmusrichtung entsprechend „Inversion". Das Lesen ist aber (bei Nahblick) relativ ungestört und verfällt erst bei hoher Amblyopie völlig.

Wir möchten der hier demonstrierten Methode aber auch noch eine Bedeutung für die Beurteilung der Spielarten des normalen Verhaltens und der so schwer zu erfassenden Übergänge in subnormale Gesichtssinnleistungen zusprechen. Aus einer einzelnen Bewegungsform — wie etwa dem optokinetischen Nystagmus oder dem passiven Haften des Auges — kann sicherlich nur sehr bedingt auf die Sehleistung und keinesfalls exakt auf eine bestimmte Sehschärfe geschlossen werden; gerade für die Schielamblyopie ist das kürzlich von Viefhus und Kühnhardt bestätigt worden.

Auch die Grenzen zur subnormalen Leistung müssen in verschiedenen Bewegungstypen aufgesucht werden: so dürfte einer Sakkadierung und Verzögerung der Einstellbewegungen unter Schwellenbedingungen für die „dyskritische" Phase der Raumorientierung eine besondere Bedeutung zukommen; Reaktionszeitverlängerungen, die zu erfassen die Verkehrsmedizin bemüht ist, lassen sich auf diese Weise objektivieren. Die Leistungsbegrenzungen bei den Refraktionsanomalien, sensomotorisch abgebauten oder anlagemäßig in diesem oder jenem Sinne ungeschickten Personen sind dem Okulogramm in Funktionsstufen zu

entnehmen. So gibt es Personen, deren optokinetischer Nystagmus trotz guter Sehschärfe unterwertig ist oder nur richtungsabhängig ausgelöst wird, während andere schon auf den leisesten Wahrnehmungsanstoß mit einer Gruppe von Nystagmusentladungen reagieren. Und die feinen aktiven Abtastbewegungen, die noch am ehesten als Äquivalent der Sehschärfe gelten könnten, werden ebenfalls im Schwellenbereich recht unterschiedlich beherrscht, ohne daß aber damit unmittelbar auf eine bestimmte „Sehschärfe" geschlossen werden könnte. Die Gesamtleistung des Auges ergibt sich erst aus dem Zusammenspiel der verschiedenwertigen Leistungsqualitäten; da sie unter natürlichen Bedingungen ständig nebeneinander in Tätigkeit treten, müssen sie auch zur Analyse der Gesichtssinnleistung gemeinsam herangezogen werden.

Zusammenfassung

Am Projektionsadaptometer nach Rieken-Meesmann werden durch geeignete Sehzeichen, die als Schatten auf der Projektionsfläche erscheinen, in Abhängigkeit von der sich steigernden Leuchtdichte charakteristische Bewegungen der Augen veranlaßt und elektro-okulographisch registriert: 1. optokinetischer Nystagmus durch die bewegte Streifenfläche; 2. Augenruhe bzw. Haften des Blickes an einer runden Marke in der Mitte der Projektionsfläche; 3. Einstellbewegungen auf vier im Rechteck angeordnete Punkte; 4. Zählbewegungen an zwei Punktreihen. Beim Auftreten der einzelnen Bewegungstypen wird die Schwellenleuchtdichte in die Kurve eingetragen, ferner wird die Übergangszone und die Ausführung der einzelnen Bewegungen festgestellt. Periphere Störungen machen verständliche Abweichungen des Bewegungsbildes: Bei den im sensorischen Apparat gelegenen bestehen enge Beziehungen zu den Wahrnehmungsschwellen, während die motorischen mehr Bewegungsdefekte hervortreten lassen. Wie an einigen Kurven gezeigt wird, läßt sich aber ganz besonders das Wesen höher zu lokalisierender Störungen darstellen, die mit asymmetrischen Massenbewegungen einhergehen. Besonders tritt die Richtungsabhängigkeit des Nystagmus und der hypokinetischer Zonen hervor. Das asymmetrische Prinzip ist teils durch Differenzen zwischen beiden Augen, zwischen Rechts-Linksblick oder spiegelbildlich verwirklicht. Der Schwerpunkt des Leistungswandels kann in verschiedenen Schichten liegen: die primitivere senso-motorische Betätigung greift auf die nächsthöhere oder in schweren Fällen auf alle höheren Leistungsstufen über. Der Amblyopie mit Nystagmus und der mit anomaler Fixation einhergehenden wird eine dritte, durch unzulängliche Einstellbewegungen ausgezeichnete Form hinzugefügt. — Auch die Grenzen der normalen Leistung mit Übergang in subnormale Funktionen lassen sich im Okulogramm erkennen; so ist oft bei Hyperopie die Lesebewegung, bei

Myopie der optokinetische Nystagmus unterwertig. Ferner wird als subnormales Bewegungsbild eine sakkadierte Ausführung aller Stufen beschrieben. Da sich die Gesamtleistung des Gesichtssinnes erst aus dem Zusammenspiel passiver und aktiver senso-motorischer Funktionen ergibt, können wir mit einer „objektiven" Bestimmung der Sehleistung nur auf Grund von passiv-reflektorischen Bewegungsarten höchstens sehr angenähert rechnen.

Literatur

Burian, H. M., and G. K. Noorden: An electro-ophthalmographic study. Amer. J. Ophthal. 46, 68 (1958). — Goldmann, H.: Objektive Sehschärfenbestimmung. Ophthalmologica (Basel) **105**, 240 (1943). – Günther, G.: Objektive Sehschärfenbestimmung. Halle a. d. Saale: Carl Marhold 1950. — Hess, W. R.: Die Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel: Benno Schwabe & Co. 1948. — Jung, R.: Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. In Handbuch der inneren Medizin, Bd. V/I, S. 1325 ff. Springer 1953. — Mackensen, G.: Das Fixationsverhalten amblyopischer Augen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 200 (1957). — Blickbewegungen amblyopischer Augen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 212 (1957). – Meesmann, A.: Über ein Projektionsadaptometer zur subjektiven und objektiven Adaptometrie. Klin. Mbl. Augenheilk. **110**, 446 (1943). — Monnier, M.: Electrophysiologie de l'oeil chez l'homme. Fortschr. Augenheilk. **2**, 35 (1953). — Muskens, L. J. J.: Das supravestibuläre System. Amsterdam 1934. — Nicolai, H.: Differenzen zwischen optokinetischem Rechts- und Linksnystagmus bei einseitiger (Schiel-) Amblyopie. Klin. Mbl. Augenheilk. **134**, 245 (1959). — Ohm, J.: Nystagmus und Schielen bei Sehschwachen und Blinden. Stuttgart: Ferdinand Enke 1958. — Peiper, A.: Die Eigenart der kindlichen Hirntätigkeit. Leipzig: Georg Thieme 1949. — Piper, H. F.: Über die Grenzen der normalen und subnormalen Gesichtssinnleistung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 131 (1958). — Über die labile Umweltbeziehung des Schielenden und ihre Bedeutung als unreife Asymmetrie des Gesichtssinns. Klin. Mbl. Augenheilk. **131**, 513 (1957). — Pugh, M.: Foveal vision in amblyopia. Brit. J. Ophthal. **38**, 24 (1954). — Sachs, M.: Klin. Beiträge zur Lehre von den Augenmuskellähmungen. Arch. Augenheilk. **37**, 9 (1898). — Trendelenburg, W.: Der Gesichtssinn. Berlin: Springer 1943. — Viefhues, Th. K., u. G. Kühnhardt: Die objektive Prüfung der Sehschärfe bei Schielamblyopie. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 263 (1958). — Wirths, M.: Beitrag zum klin. Bilde der assoziierten Blicklähmung mit besonderer Berücksichtigung des vestibulären und optischen Nystagmus. Z. Augenheilk. **26**, 318 (1911). — Worth, C., and B. Chavasse: Squint, herausgeg. von T. K. Lyle. London 1950.

Professor Dr. H. F. Piper, Universitäts-Augenklinik, Kiel

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 24—27 (1960)

Aus der Augenklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Custodis)

Untersuchungen über die Sehschärfe behandelter Amblyopien während des binokularen Sehakts

Von

Heinz Görtz

Mit 1 Textabbildung

Fixations- und Lokalisationswandel exzentrisch fixierender Amblyopien variieren bekanntlich mit der Art der Stimulierung (reale Objekte, Einfluß der Nachbildwirkung) und sind von propriozeptiven Impulsen (Augenstellung) abhängig (Böhme, Görtz, Oppel). Die zentralisierte Fixation und Lokalisation neigen erwartungsgemäß ebenso wie die jeweilig erzielte zentrale Sehschärfe zur Rezidivierung, wenn nicht diese zunächst nur monokular interessierenden und geprüften Funktionen binokular im freien Raum verwertet werden können. Als schließliches Erfolgskriterium jeglicher Amblyopiebehandlung wird dagegen häufig allein die Sehschärfe des amblyopen Auges angegeben. Daß hierbei die reine angulare Sehschärfe von praktisch geringer Bedeutung ist, sei nur noch einmal erwähnt.

Bei voller Anerkennung des Wertes des monokular nutzbaren Visus sollte in der Beurteilung des Behandlungserfolges der Amblyopien der Grad der erreichten Binokularität vorherrschen. Wir selbst beziehen uns dabei auf die im polarisierten Licht nachweisbare abgestufte Stereopsis. Sie entspricht im Gegensatz zur übungsfähigen Fusionsbreite direkter der Korrespondenzqualität.

Bei dieser qualitativen Prüfung der Netzhautkorrespondenz erfolgreich behandelter ehemals exzentrisch und unruhig zentral fixierender Amblyopien ließ der erzielte Korrespondenzgrad vielfach eine bessere Sehschärfe des amblyopen Auges erwarten, als sie bei der gewöhnlichen monokularen Prüfung nachgewiesen werden konnte. Da die stereoskopische Empfindlichkeit unter anderem eine Funktion der Sehschärfe ist, war der Grund für die Diskrepanz zwischen monokular geprüfter Sehschärfe und erzielbarer Stereopsis auch in einer besseren Sehschärfe des amblyopen Auges beim binokularen Sehakt zu vermuten. Hierbei ist streng zu unterscheiden zwischen den Unterschieden bei gewöhnlicher binokularer Prüfung der Sehschärfe und der Testung des Einzelauges innerhalb des normalisierten binokularen Sehakts.

Bei der üblichen binokularen Visusprüfung kann sich der Beitrag des amblyopen Auges nur indirekt durch eine Steigerung der monokular

geprüften Sehschärfe des besseren Auges äußern. Nach Sedan, Jayle u. Farnarier zeigt sich so bei Emmetropen eine Visussteigerung (des besseren Auges) um 10—12%. Bei Anisometropen liegt danach die binokulare Sehschärfe bei mehr als $^2/_{10}$ Visusdifferenz um 20—25% höher als bei monokularer Prüfung des besseren Auges, um bei Sehschärfenunterschieden von 40% wieder gleich der monokularen Sehschärfe des besseren Auges zu werden.

Zur Klärung der Frage über die funktionellen Beziehungen zwischen dem Grad der Stereopsis bei normalisierter Korrespondenz und dem Visus des amblyopen Auges interessiert aber die direkte Prüfung der Sehschärfe des schlechteren Auges selbst während des mon- und binokularen Sehakts. Nach der mit den üblichen Methoden sichergestellten zentralisierten Fixation und Lokalisation des amblyopen Auges kann diese Forderung bei nachgewiesener normaler Korrespondenz unter den Bedingungen des Simultansehens im polarisierten Licht erfüllt werden.

Methodik

Wir bieten Zahlenreihen in Kreuzpolarisation an. So sind die Zahlen auf der linken Seite des Projektionsschirmes nur für das rechte und diejenigen auf der rechten Hälfte nur für das linke Auge sichtbar. Das beidäugige Sehen der ganzen Zahlenreihe stimuliert Simultansehen in der vorher bewiesenen normalen Korrespondenz. Durch Variation der Größe der Sehzeichen in den einzeln projizierten Reihen muß das amblyope Auge während des Simultansehens in dem Augenblick in seiner Reihenhälfte versagen, in dem seine — simultane — Auflösungsgrenze erreicht ist.

Die Stereopsis wird ebenfalls im polarisierten Licht im freien Raum in 3 abgestuften Schwierigkeitsgraden (*NK* 1—3 = Normale Korrespondenz 1—3) bestimmt.

Ergebnisse

Aus einer größeren Gruppe zentralisierter Amblyopien mit ehemals exzentrischer und unruhig zentraler Fixation haben wir primär nach Abschluß der Behandlung und bei Kontrollen zunächst 59 Patienten getestet, die die beschriebene Diskrepanz zwischen Sehschärfe und Stereopsis aufwiesen. Darunter hatten 42 Patienten eine ehemals exzentrische Fixation. In 67,5% der geprüften Fälle der Gesamtgruppe ergab sich eine deutliche Differenz zwischen der amblyopen Sehleistung unter monokularen Bedingungen und beim Simultansehen. Bei einem Durchschnittsalter von 9,4 Jahren war der jüngste Patient 6 und der älteste 14 Jahre alt. Die Ergebnisse sind aus der Abb. 1 ersichtlich.

In der untersten Stereopsisstufe (*NK 1*) steht einem monokular geprüften durchschnittlichen Visus des amblyopen Auges von 0,46 ein Visus beim binokularen Sehakt von 0,73 gegenüber. In den Stereopsisgraden 2 und 3 verhalten sich die durchschnittlichen Sehschärfen

unter mon- und binokularen Bedingungen wie 0,53 zu 0,83 und 0,62 zu 0,92.

Zur Erklärung der Ergebnisse können die Argumente für die einfache mon- und binokulare Prüfung, die sich, wie gesagt, schließlich auf die Beurteilung des Mehr an binokularem Visus im Vergleich zur monokularen Sehschärfe des besseren Auges beziehen muß, kaum herangezogen werden. So sprechen SEDAN, JAYLE, FARNARIER u. a. dabei von einer gegenseitigen Berichtigung fehlerhafter retinaler Bilder. Eine zentrale Summation der — binokular gleichen — Seheindrücke ist unter Fusionsbedingungen sehr wohl möglich.

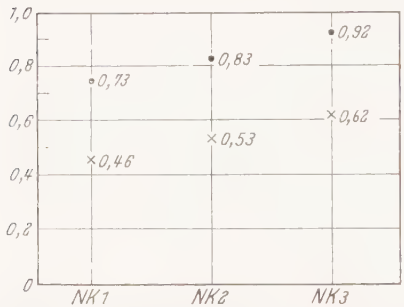


Abb. 1. Sehschärfe ehemals exzentrisch fixierender Amblyopien. × Monokulare Prüfung, ● Binokulare Prüfung (pol. Licht) *NK 1, 2* und *3* Grade der Stereopsis

Das Simultansehen in Kreuzpolarisation schließt eine Förderung der binokularen Sehleistung in jenem Sinne aus. Jedes Auge erfährt zwar impulsmäßig gleichartige, aber definitiv verschiedene und getrennte Bilder. Da ein Fixationsunterschied bei der mon- und binokularen Prüfung unter diesen Bedingungen nicht besteht, ist bei gleichem gegebenem, anatomisch bedingten Auflösungsvermögen eine Erklärung über die unterschiedliche funktionelle Skotomierung im mon- und binokularen Sehakt naheliegend.

Das Werden einer Amblyopie über die seitenwechselnden funktionellen Skotome des Alternierers bis zum statischen, einseitigen Skotom des einseitig Schielenden mit schließlicher exzentrischer Fixation zeichnet den Weg zum Amblyopiedefekt. Die Erklärung der Besserung der amblyopen Sehschärfe unter Simultanbedingungen durch unterschiedliche funktionelle Skotomierung läßt den gleichen Weg zurück beschreiten. Sie kann gleichzeitig unterstreichen, weshalb nur durch Binokularsehen in normaler Korrespondenz eine Therapieerfolg der funktionellen Sehschwäche sich halten und den Begriff Heilung, wenn auch graduell abzustufen, erfüllen kann.

Zusammenfassung

Bei der Testung erfolgreich behandelter Amblyopien mit ehemals exzentrischer und unruhig zentraler Fixation ergeben sich häufig Diskrepanzen zwischen dem Visus des amblyopen Auges und der erzielbaren Stereopsis als Maß der Korrespondenz im freien Raum. Es wird eine bessere Sehschärfe des amblyopen Auges während des binokularen Sehaktes als bei der monokularen Prüfung erwartet. Dabei wird im einzelnen

aufgezeigt und belegt, wie sich in diesen Fällen beim Simultanschen in Kreuzpolarisation eine deutliche Visuserhöhung des amblyopen Auges nachweisen läßt. Zur Erklärung werden unterschiedliche Skotome während des ein- und beidäugigen Sehens herangezogen.

Literatur

Böhme, G.: Über die motorische Komponente der exzentrischen Fixation und ihre operative Korrektur. Klin. Mbl. Augenheilk. **130**, 628 (1957). — Görtz, H.: Über den „fraktionierten" Korrespondenzwandel. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 164 (1958). — Die Problematik des kleinen positiven Restschielwinkels. Klin. Mbl. Augenheilk. **133**, 402 (1958). — Oppel, O.: Untersuchungen über den Einfluß der Myosensorik der Augenmuskeln auf die egozentrische Lokalisation beidäugiger optischer Nachbilder. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 462, (1958). — Sedan, J., G. E. Jayle et G. Farnarier: De la superiorité de l'acuité visuelle binoculaire sur l'acuité visuelle monoculaire. Ann. Oculist. (Paris) **190**, 385 (1957).

Dozent Dr. Heinz Görtz, Augenklinik der Medizinischen Akademie, Düsseldorf, Moorenstr. 5

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 28–33 (1960)

Aus der Univ.-Augenklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. W. Reichling)

Weitere experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung verschiedener Medikamente auf das papierelektrophoretische Verhalten der wasserlöslichen Proteine des Kalbshornhautepithels

Von

E. Steinvorth

Mit 5 Textabbildungen

In Ergänzung zu einer früheren Veröffentlichung (Albrecht v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 161, 466 [1960]), die sich mit dem Einfluß

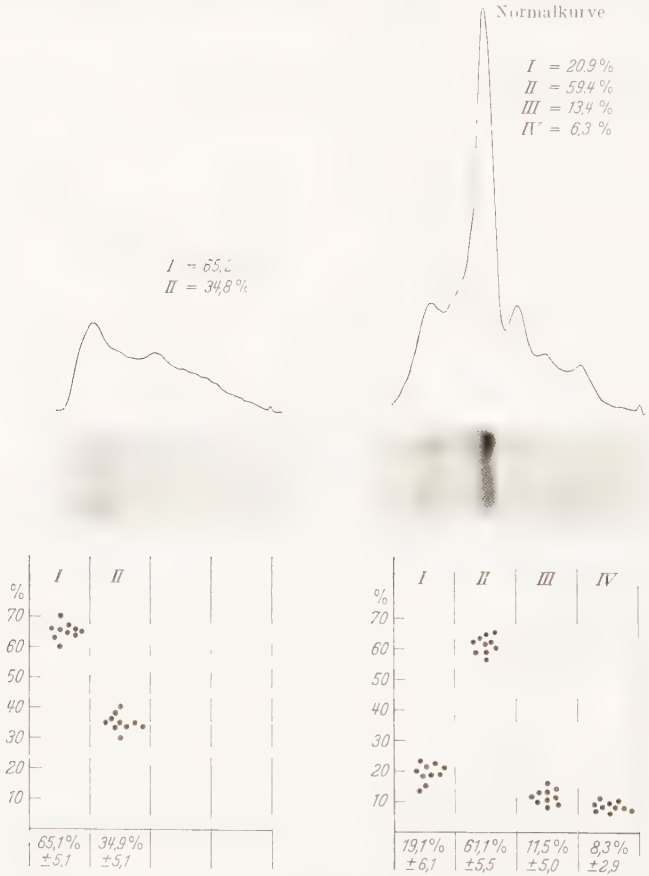


Abb. 1. Einwirkung von Dulcargan

der in der täglichen augenärztlichen Praxis lokal in den Bindehautsack applizierten Medikamente auf die papierelektrophoretisch darstellbaren

Proteine des wäßrigen Kalbshornhautepithel*extraktes* befaßte, soll in der vorliegenden Arbeit über diejenigen Befunde im Eiweißpherogramm berichtet werden, die bei der Einwirkung der in der ersten Veröffentlichung geprüften Medikamente auf den Hornhautepithel*brei* festgestellt wurden.

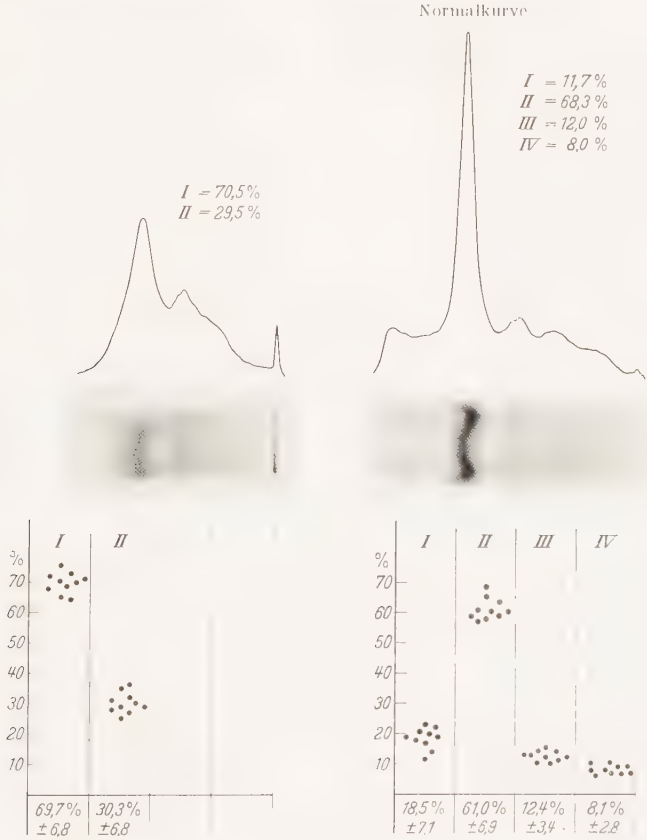


Abb. 2. Einwirkung von Zinc. sulf. 0,5 %

Am Schluß der vorigen Arbeit wurde bereits darauf hingewiesen, daß sich die Ergebnisse bei Einwirkung auf den Epithelextrakt und den Epithelbrei fast ausnahmslos ähnelten; von 33 untersuchten Substanzen zeigten nur 6 wesentlichere Unterschiede in den Resultaten bei den beiden verschiedenen Untersuchungsarten. Es handelt sich dabei um die folgenden Medikamente: *Dulcargan* (Silbertetraborat), $^1/_2$%iges *Zincum sulfuricum*, $^1/_2$%ige *Tannin*lösung, 10%ige *Aristamid*lösung, 1%iges *Alloxan* (Mesoxallylharnstoff, enthalten als wirksame Substanz in der epithelregenerationsfördernden Alloxal-Augensalbe) und 5%ige *Veritol*lösung.

Bezüglich der Auswahl des Untersuchungsmaterials, der Methodik der Untersuchung des Epithelextraktes, der papierelektrophoretischen Aufarbeitung und Auswertung, der benutzten Extraktionsmittel, der Normalwerte, der sog. Nachfraktion und der tabellarischen und kurvenmäßigen Zusammenstellung der Resultate sei auf die Darstellung in der oben erwähnten ersten Veröffentlichung verwiesen.

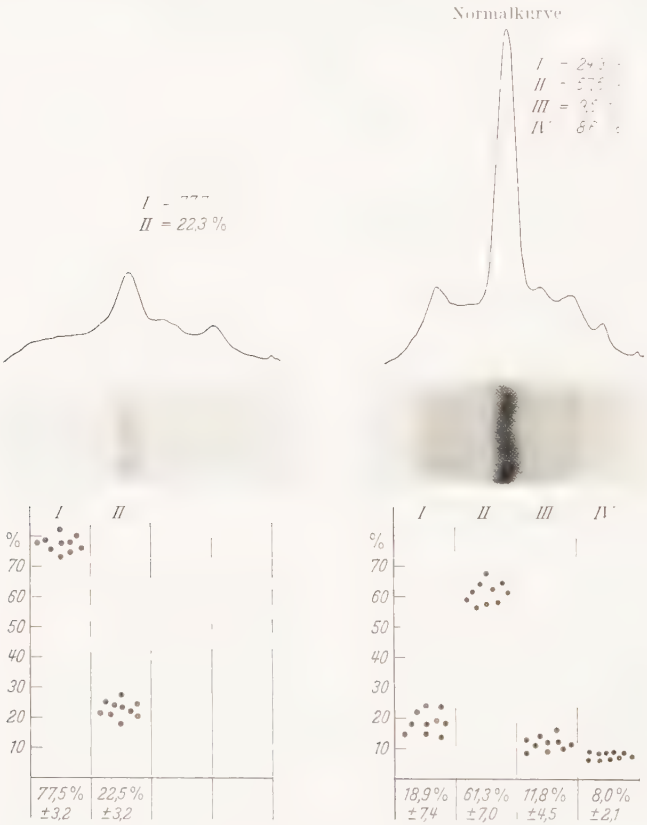


Abb. 3. Einwirkung von Tanninlösung 0,5

Besonderheiten der Methodik zur Untersuchung des Epithelbreies

Zunächst wurde die eine Hälfte des Hornhautepithels in ein spitzes Zentrifugenröhrchen eingebracht, in dem sich 0,04 ml der Extraktionsflüssigkeit von der gleichen Art befand, wie sie auch für die im zweiten Röhrchen befindliche zu prüfende Substanz als Lösungsmittel benutzt wurde. Dieses erste Röhrchen diente der Kontrolle. Sodann wurde die andere Epithelhälfte in ein zweites spitzes Zentrifugenröhrchen eingebracht, in dem sich 0,04 ml einer Lösung der zu prüfenden Substanz befand. Nach Homogenisieren der Röhrcheninhalte wurden die Röhrchen 75 min lang bei + 37° C inkubiert und darauf 20 min lang bei 4500 rpm zentrifugiert. Von dem erhaltenen Überstand wurde 0,02 ml abpipettiert und der Papierelektrophorese unterworfen.

Ergebnisse

1. Dulcargan. Die Einwirkung von Dulcargan auf den Epithel*extrakt* führte zu einer erheblichen Eiweißdenaturierung; eine papierelektrophoretische Darstellung von Eiweißfraktionen gelang danach nicht mehr.

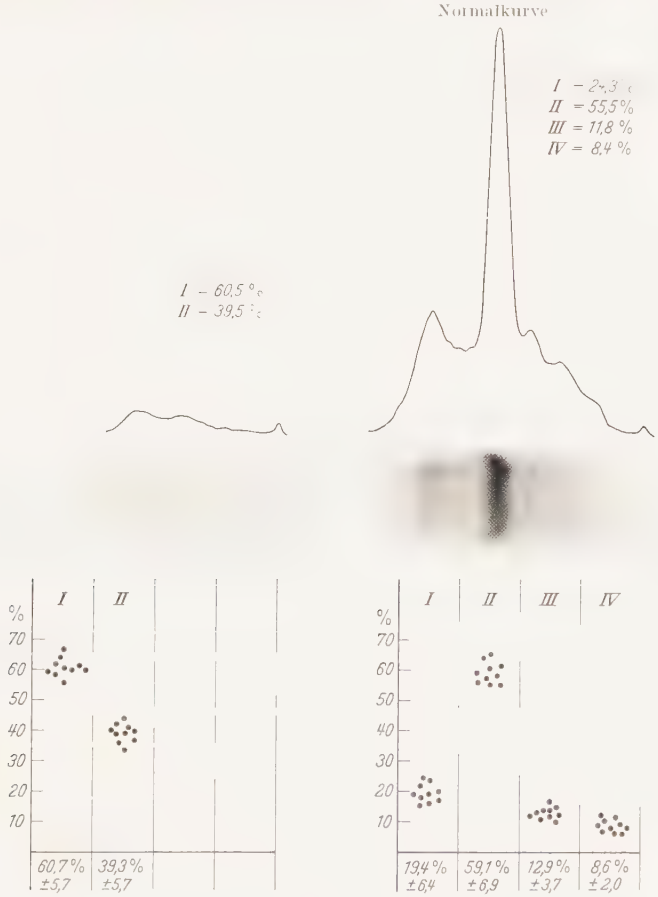


Abb. 4. Einwirkung von Alloxan 1 %

Nach Inkubation mit dem Epithel*brei* stellten sich noch zwei Fraktionen mit dominierender erster Fraktion dar (Abb. 1).

2. Zinc. sulf. 0,5%. Die Inkubation mit dem Epithel*brei* (Abb. 2) ähnelt weitgehend dem Ergebnis der Inkubation von Epithelbrei mit Dulcargan (vgl. Abb. 2 der Erstpublikation, Inkubation mit Epithel*extrakt*).

3. Tannin 0,5%. Während nach der Inkubation des Epithel*extraktes* mit Tannin nur *eine* breitere farbstoffaffine Zone zur Darstellung kam

(Abb. 3 der Erstpublikation), führte die Zugabe von Tannin zum Epithelbrei wieder zu einem ähnlichen Bild wie bei der Zugabe von Dulcargan und Zinc. sulf. zum Epithelbrei (Abb. 3); im Falle des Tannins fällt

Abb. 5. Einwirkung von Veritol

jedoch außer den beiden Fraktionen mit Hervortreten der ersten Fraktion eine deutlich ausgeprägte Nachfraktion auf.

4. **Aristamid 10%**. Wurde das Aristamid in der vorbereitenden Inkubation dem Epithel*brei* zugesetzt, so entstand nach dem Zentrifugieren ein zähflüssiger Überstand, der für die Papierelektrophorese nicht verwendet werden konnte (vgl. Abb. 4 der Erstpublikation, Inkubation mit

5. Alloxan 1%. Die Einwirkung von Alloxan auf den Epithel*brei* bewirkte eine weitgehende Denaturierung der wasserlöslichen Eiweiße (Abb. 4): es sind nur zwei sehr schwach anfärbbare Fraktionen zu erkennen, von denen die erste überwiegt; eine Nachfraktion erscheint nicht (vgl. Abb. 9 der Erstpublikation, Inkubation mit Epithel*extrakt*).

6. Veritol 5%. Abb. 5 demonstriert den Einfluß von Veritol auf den Epithel*brei*: es färben sich fünf Fraktionen an, von denen die dritte dominiert, außerdem eine linienförmige Nachfraktion (vgl. Abb. 13 der Erstpublikation, Inkubation mit Epithel*extrakt*).

Zusammenfassung

In Ergänzung zu einer früheren Veröffentlichung, die sich mit dem Einfluß der in der täglichen augenärztlichen Praxis lokal applizierten Medikamente auf die papierelektrophoretisch darstellbaren Proteine des wäßrigen Kalbshornhautepithel*extraktes* befaßte, wird über diejenigen Veränderungen berichtet, die bei der Einwirkung der in der ersten Veröffentlichung geprüften Medikamente auf den Hornhautepithel*brei* gefunden wurden. Von 33 untersuchten Substanzen zeigten nur 6 wesentlichere Unterschiede in den Resultaten bei den beiden verschiedenen Einwirkungsarten und zwar *Dulcargan, Zincum sulfuricum, Tannin, Aristamid, Alloxan* und *Veritol.*

Literatur

Steinvorth, E.: Experimentelle Untersuchungen über das papierelektrophoretische Verhalten der wasserlöslichen Proteine des Kalbshornhautepithels bei Einwirkung verschiedener Temperaturen und Medikamente. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 466 (1960).

Dr. E. Steinvorth, Hannover-Herrenhausen, Meldaustr. 22

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 34—47 (1960)

Universitäts-Augenklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. Herzau)

Über den Neuraminsäuregehalt verschiedener Säugetieraugen

I. Mitteilung

Die Hornhaut

Von

J. G. H. Schmidt

Mit 3 Textabbildungen

1941 isolierte E. Klenk (2) aus menschlichem Hirnlipoid eine Verbindung, für die er auf Grund ihres Vorkommens im Zentralnervensystem den Namen Neuraminsäure vorschlug. Sie erwies sich als charakteristischer Bestandteil einer vom gleichen Autor dargestellten neuen Lipoidgruppe, die er in der grauen Gehirnsubstanz, und zwar vornehmlich in den Ganglienzellen, antraf und wegen ihrer Glykosidnatur als Ganglioside bezeichnete.

Nach ersten Beobachtungen von H. Thierfelder, E. Walz (1927), P. A. Levene und K. Landsteiner (1927), G. Blix (1938), E. Klenk (1935, 1939, 1940) gab letzterer 1942 über den Aufbau dieser Lipoide eine eingehende Darstellung, nach der sich Fettsäuren, Sphingosin, Zucker und Neuraminsäure als Bausteine beteiligen. 1951 bestätigten G. Blix, L. Svennerholm und I. Werner die schon 1938 von G. Blix ausgesprochene Vermutung über das Vorkommen von Hexosamin in dieser Lipoidgruppe. Um eine Einordnung in die große Zahl der in Aufbau und biologischer Hinsicht sehr differenten Lipoide zu ermöglichen wurde, die nachstehende Übersicht wiedergegeben. Dieses Schema zeigt die Ähnlichkeit mit den Cerebrosiden und Sphingomyelinen, von denen die Ganglioside sich jedoch durch ihren Gehalt an Neuraminsäure eindeutig unterscheiden.

Ganglioside wurden nicht nur im Zentralnervensystem nachgewiesen. 1951 berichteten T. Yamakawa und S. Suzuki über das Vorhandensein eines Gangliosids (Hämatosids) im Stroma der Pferdeerythrocyten. E. Klenk und H. Wolter und E. Klenk und K. Lauenstein kamen zu der Erkenntnis, daß es sich hierbei um ein Gemisch verschiedener Ganglioside handelt und stellten außerdem fest, daß die von den japanischen Autoren beschriebene Hämataminsäure mit dem Methylglykosid der Neuraminsäure identisch ist. Auch in der Rindermilz wurden Ganglioside aufgefunden (E. Walz, E. Klenk und R. Rennkamp).

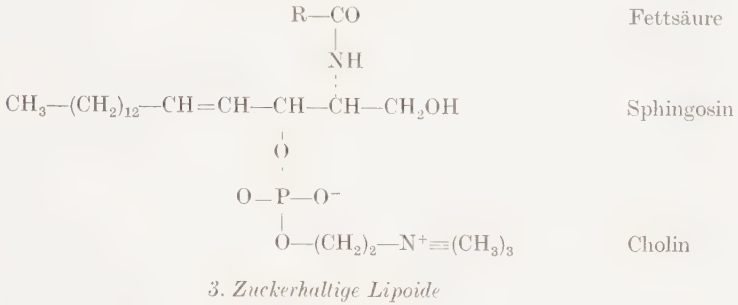
Auf Grund zahlreicher Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Neuraminsäure nicht nur ein Baustein der Ganglioside ist, sondern

1. Eigentliche Fette

2. Phosphatide

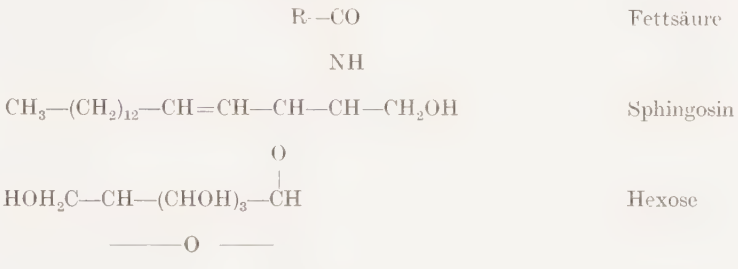
a) Glycerinphosphatide

b) Sphingomyeline

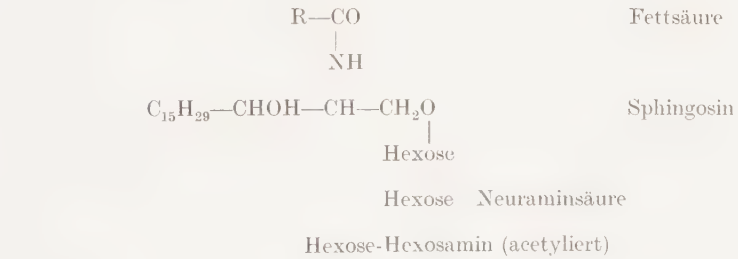


3. Zuckerhaltige Lipoide

a) Cerebroside



b) Ganglioside



4. Wachse

5. Steroide

6. Carotinoide

Schema der wichtigsten Fette und Lipoide (nach E. Klenk)

auch als Bestandteil bestimmter Eiweißkörper auftritt. 1936 stellte G. Blix aus Rindersubmaxillarismucin eine saure kohlenhydrathaltige Substanz her, die bereits ohne Alkalivorbehandlung mit dem Ehrlichschen Reagens eine rote Farbe bildete. Diese Reaktion erwies sich als

spezifischer Nachweis für die Neuraminsäure. Allerdings kamen G. Blix u. Mitarb. (1952) erst später zu der Erkenntnis, daß ihr disaccharidartiges „Kohlenhydrat I" eine der Neuraminsäure ähnliche Polyoxyaminosäure sein müßte. 1952 wurde dann von diesen Autoren der Name „Sialinsäure" eingeführt.

1954 gelang es E. Klenk und H. Faillard erstmals, aus Rindersubmaxillarismucin eine Acetylverbindung der Neuraminsäure analysenrein zu isolieren. Inzwischen sind aus zahlreichen Glykoproteiden und auch aus Glykolipoiden Verbindungen erhalten worden, die z. T. mit verschiedenen Namen belegt wurden, jedoch die Eigenschaften der N-Acetyl-neuraminsäure aufweisen. Aus Frauenmilch gewannen P. György u. Mitarb. 1953 das Methylglykosid und zwei Jahre später die N-Acetyl-Verbindung der Neuraminsäure, die sie als Gynaminsäure bezeichneten. Als identisch mit dieser erwies sich auch die von R. Kuhn u. Mitarb. (1954, 1956, 1957) aus Kuhcolostrum isolierte Lactaminsäure.

G. Blix u. Mitarb. wiesen 1955 darauf hin, daß die als Sialinsäure bezeichneten Verbindungen nicht einheitlich sind. So besitzt die Sialinsäure des Rindersubmaxillarismucins eine Diacetyl-, die des Schweinesubmaxillarismucins eine Glykolyl- und die des Ovomucins eine Monoacetyl-Komponente.

In naher Beziehung zu einander stehen offensichtlich die von R. Kuhn und R. Brossmer (2) aus Kuhcolostrum erhaltene O-Acetyllactaminsäure-lactose und die von R. S. Trucco und R. Caputto aus Rattenmilch isolierte Neuramin-lactose. Kürzlich berichteten G. T. Barry und W. F. Goebel über die sog. Colominic acid, die im Kulturmedium von Escherichia coli vorkommt und der N-Acetyl-neuraminsäure ähnlich ist.

Nach ihrem chemischen und physikalischen Verhalten stehen alle bisher genannten Verbindungen in naher Beziehung zueinander. Wahrscheinlich ist ihnen ein bestimmter Grundkörper gemeinsam (G. Blix 1956, E. Klenk 1956, R. Kuhn 1957). Um eine Einheitlichkeit in der Nomenklatur zu erreichen, sind G. Blix, E. Klenk und A. Gottschalk übereingekommen, für den Grundkörper den Namen Neuraminsäure und für die acylierten (N-Acetyl-, N-Glykolyl- und N-O-Diacetyl-) Neuraminsäuren die Bezeichnung Sialinsäure zu verwenden.

Die biologische Bedeutung der Neuraminsäure zeichnete sich bereits bei den ersten Isolierungen der Ganglioside ab, die bei der amaurotischen Idiotie vom Typ Tay-Sachs [E. Klenk 1939 (1), 1951, 1952, 1953] und der Pfaundler-Hurlerschen Krankheit (H. Kutzim, G. Brante, G. Jervis) in abnormen Mengen im Zentralnervensystem aufgefunden wurden. Bei der Schizophrenie besteht nach einer kürzlich veröffentlichten Arbeit von S. Bogoch ein Mangel der eiweißgebundenen Neuraminsäure im Liquor. Zahlreiche Arbeiten befaßten sich in den letzten

Jahren mit der Funktion der Neuraminsäure als Zellreceptor für gewisse pathogene Viren [A. Gottschalk u. P. Lind, E. Klenk u. H. Faillard (2)].

Nach den vorliegenden Befunden war zu vermuten, daß die Neuraminsäure nicht nur in der Netzhaut, sondern auf Grund ihrer Bindung an verschiedene Glykoproteide auch in anderen Augenabschnitten vorkommt. Über einige Ergebnisse wurde bereits kurz berichtet [J. G. H. Schmidt (1), (2), (3)].

Die Hornhaut

Bei den Untersuchungen der Hornhaut bestand der erste Schritt in einer eindeutigen Trennung der einzelnen Bestandteile möglichst unter Vermeidung von Eingriffen, die einen Einfluß auf die nachzuweisenden Substanzen haben könnten. Es wurde beabsichtigt, das Epithel, die Gerüstsubstanz des Hornhautparenchyms, die aus den wasserunlöslichen Kollagenen gebildet wird, die wasserlöslichen Anteile der Substantia propria, die hauptsächlich aus Mucoproteiden bestehen, und den Descemet-Endothel-Abschnitt zu untersuchen.

Für den Nachweis wurde das Bialsche Orcin-Reagens und das Ehrlichsche p-Dimethylaminobenzaldehyd, das — wie bereits erwähnt — mit der Neuraminsäure schon ohne Alkalivorbehandlung einen typischen Farbton bildet, verwendet. Die jeweiligen Farbkomplexe wurden spektrophotometrisch ausgewertet und mit den entsprechenden Chromogenen kristallisierter Neuraminsäure verglichen. Eine weitere Nachweismöglichkeit bestand darin, die Neuraminsäure von den zur Verfügung stehenden Hornhautpräparaten mit Hilfe wasserfreier methanolischer Salzsäurelösung abzuspalten und nach papierchromatographischer Trennung von den übrigen Hydrolyseprodukten mit dem Bialschen Orcin-Reagens zu entwickeln. Weitere Versuche sollten Auskunft über die Trägerverbindungen der Neuraminsäure bringen. Die Untersuchungen wurden in erster Linie an Rinderaugen durchgeführt, darüber hinaus auch orientierend an Pferde- und Schweineaugen. Als Standardsubstanz diente die aus Rinderserum durch salzsaure Methanolyse und Chromatographie über Ionenaustauscher isolierte Methoxylverbindung der Neuraminsäure [J. G. H. Schmidt (3)], die in allen untersuchten Eigenschaften mit dem von Herrn Dr. phil. habil. H. Faillard, Physiologisch-chemisches Institut der Universität Köln (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Klenk) freundlicherweise überlassenen kristallisierten Neuraminsäure-Methylglykosid übereinstimmte.

Durchführung der Ergebnisse

a) Isolierung der Hornhautbestandteile. Rinderaugen wurden unmittelbar nach Tötung der Tiere enucleiert und unter Aufbewahrung auf Eis innerhalb von 2—3 Std vom Bulbus getrennt. Nach den histologischen Kontrollen war die sofort angeschlossene Zerlegung in den Epithel-, Parenchym- und Descemet-Abschnitt einwandfrei.

Die Trennung der wasserlöslichen Mucoproteide von der Gerüstsubstanz erfolgte in Anlehnung an ein Verfahren von Th. Mörner (1894). 80 Parenchymschichten wurden in 240 cm³ dest. Wasser bei + 4° C zum Quellen gebracht und im Star-Mix unter Festlegung von Volumen, Zeit und Umdrehungsgeschwindigkeit zerkleinert. Bei längerem Homogenisieren muß man zur Abkühlung der sich stark erwärmenden Suspension unterbrechen. Nach mehrstündigem Nachquellen wurde über Nacht abfiltriert. Den Rückstand kann man mit der gleichen Menge Wasser wiederholt

homogenisieren und eluieren. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß bei dem gesamten Arbeitsprozeß nicht unerhebliche Verluste auftreten, die nur zum Teil durch Rückstände am Filtrierpapier bedingt sind. Außerdem war es nicht möglich, die Kollagenfraktion völlig vom Glucosamin zu befreien. Auch die Bialsche Reaktion fiel bei Untersuchung der Rückstände nicht einwandfrei negativ aus. Allerdings führt keine der bisher entwickelten Methoden zu dem Ziel (A. M. Woodin, A. Pirie), ein völlig glucosaminfreies Parenchymgerüst zu isolieren.

Um die Eiweißkörper der Mucoidfraktion von den kleinmolekularen Anteilen abzusondern, wurden Fällungen mit Essigsäure durchgeführt. Es ergab sich bei diesen Versuchen für die hier interessierenden Proteide ein Fällungsoptimum bei etwa p_H 4 (Abb. 1). In diesem Bereich zeigten die peptidhaltigen Verbindungen

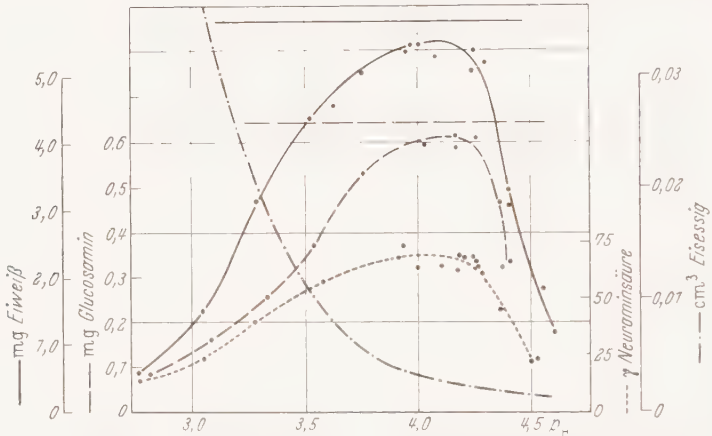


Abb. 1. Fällbarkeit der Corneamucoide. Die Horizontalen geben die eingesetzte Eiweiß- bzw. Glucosaminmenge an. Reaktionsvolumen 5 cm³

eine Fällbarkeit von 94,5%. Die glucosaminhaltigen Verbindungen erschienen im gleichen Prozentsatz (95%) im Niederschlag. Den Überschlagsrechnungen nach zu urteilen, denen die Ergebnisse der „direkten" Ehrlichschen Reaktion zugrunde gelegt wurden, konnten auch die neuraminsäurehaltigen Verbindungen fast vollständig gefällt werden.

Die Eiweißkonzentration wurde mit dem Biuret-Reagens bestimmt. — Der Neuraminsäurenachweis erfolgte einmal mit dem Bialschen Orcin-Reagens nach E. Klenk und H. Langerbeins in der Durchführung von P. Böhm und L. Baumeister: Die in 1 cm³ dest. Wasser aufgenommene Substanzmenge wurde mit 1 cm³ Reagens (40,7 cm³ konz. HCl; 0,1 g Orcin; 1 cm³ 1%ige $FeCl_3$-Lösung; dest. Wasser ad 50,0 cm³) im Schliffröhrchen 15 min im Wasserbad gekocht. Es entwickelte sich ein typisch violetter Farbton, der beim Ausschütteln mit Amylalkohol nach blau umschlug. — Die Neuraminsäurebestimmung mit dem Ehrlichschen Reagens mußte auf Grund der geringen Materialmengen geändert werden. Die Substanz wurde in 2,5 cm³ dest. Wasser aufgenommen, mit 0,5 cm³ Reagens (2 g p-Dimethylaminobenzaldehyd; 50 cm³ konz. HCl; 50 cm³ dest. Wasser) versetzt und 15 min im Wasserbad gekocht, wobei sich ein typisch roter Farbton bildete.

Die Glucosaminbestimmung erfolgte mit wenigen Änderungen in der Arbeitsweise von H. Südhof und G. Schweer. Der Niederschlag wurde bis 5,0 cm³ mit 4 n HCl versetzt und im Schliffröhrchen 8 Std gekocht. Nach Neutralisation mit

NaOH und Auffüllen auf 10,0 cm³ wurde die halbe Menge in üblicher Weise für die Acetylierung und die Glucosaminbestimmung verwendet.

b) Spektralphotometrische Messungen. Vor Durchführung der Farbreaktionen wurde das Epithel im Glashomogenisator zerkleinert und mit der gleichen Menge 10%iger Trichloressigsäure gefällt. Das Stroma konnte nach 6maliger Waschung mit dest. Wasser ohne weitere Fällung verwendet werden. Die Gewinnung der Mucoidfraktion erfolgte in der angegebenen Weise mit Essigsäure. Eine Fällung der Descemet-Endothelabschnitte war nicht erforderlich.

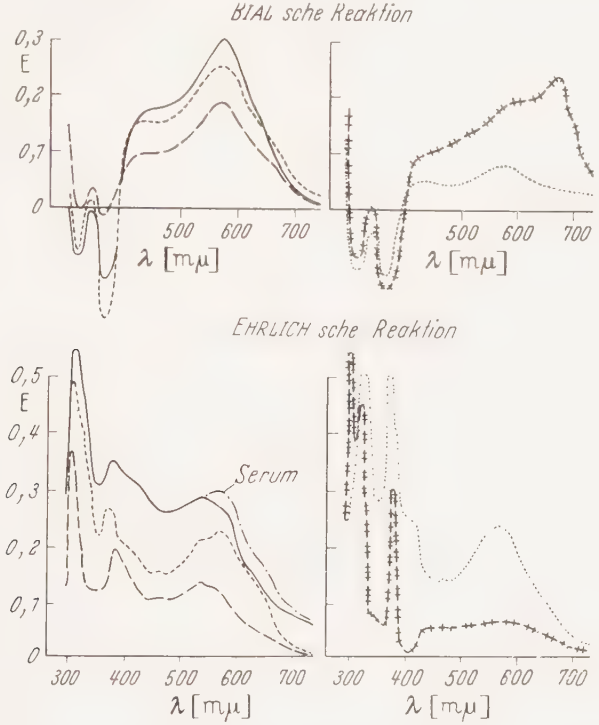


Abb. 2. Farbkomplexe der Hornhautabschnitte. Beckman-Spektralphotometer Modell DU; ——— Methoxy-Neuraminsäure; — — — Mucoidfraktion; - - - - - - Descemet-Endothel. + + + + Epithel; ····· Collagenfraktion

In der Abb. 2 sind in der linken Spalte diejenigen Hornhautabschnitte aufgeführt, die mit beiden Reagentien den charakteristischen Farbton bildeten. Die Mucoidfraktion der Substantia propria und der Descemet-Endothel-Abschnitt, sowie kristallisierte Methoxy- und N-Acetyl-Neuraminsäure entwickelten mit dem Bialschen Reagens Farbkomplexe, deren Absorptionsspektren sich in dem untersuchten Bereich von 290—1000 mμ deckten und bei 575 mμ ein Maximum aufwiesen. Gewisse Abweichungen waren bei der Verwendung des Ehrlichschen Reagenses festzustellen. So zeigte reine Neuraminsäure mit dem Reagens ein Absorptionsmaximum bei 535 mμ, während Rinderserum, aus dem die Neuraminsäure in kristalliner Form isoliert werden konnte, eine Verlagerung der größten Dichte zum langwelligen Bereich hin aufwies. Mucoidfraktion und Descemet-

Endothel ließen unter dieser Berücksichtigung keine Abweichungen gegenüber den Testsubstanzen erkennen.

Das Epithel bildete nach Kochen mit dem Bialschen Reagens einen grünlichen Farbton; das Absorptionsmaximum lag bei 670 mμ. Auch bei den Untersuchungen mit dem Ehrlichschen p-Dimethylaminobenzaldehyd zeigten sich deutliche Unterschiede. Die Kollagenfraktion ließ nur bei Verwendung des Bialschen Reagenses den charakteristischen Farbton andeutungsweise erkennen. Diese Erscheinung, die auf Grund der im vorstehenden Abschnitt geschilderten, nicht ganz vollständigen Trennung erklärlich ist, kommt in den Absorptionskurven zum Ausdruck.

Abb. 3. Papierchromatogramm der Methanolyseprodukte

In der gleichen Arbeitsweise wurden die Präparate von 6 Pferdehornhäuten und 20 Schweinehornhäuten hergestellt und untersucht. Auch hier fielen die Farbreaktionen des Parenchym-Mucoids und des Descemet-Endothels deutlich positiv aus. Die Absorptionsspektren der Bial-Chromogene entsprachen zwischen 400 und 800 mμ dem der kristallisierten Neuraminsäure; das Kollagen hingegen ließ eine uncharakteristische und das Epithel eine ausgeprägt grüne Farbe erscheinen.

c) Papierchromatographische Untersuchungen. Das Epithel wurde sofort nach Abrasion wiederholt in Methanol bzw. zuletzt in wasserfreiem Methanol gewaschen und dann 1 Std am Rückflußkühler in 2%iger methanolischer Salzsäurelösung unter Durchleiten von [illegible] zentrifugieren wurde der Überstand durch einen Filter gegeben und im Vakuum eingeengt. Die Außentemperatur lag etwa bei — 37° C. Durch wiederholten Zusatz von Methanol und erneutes Abdampfen ließ sich die Salzsäure weitgehend entfernen. Die zuletzt auf 1—2 cm³ eingeengte Lösung konnte nach Filtrieren zur Chromatographie verwendet werden. Die Kollagenfraktion, die mit Essigsäure gefällten Mucoide und die in Methanol aufbewahrten Descemet-Endothel-Anteile wurden im Prinzip in der gleichen Weise behandelt. Als Testsubstanz diente das entsprechende Hydrolysat des Rinderserums.

Die abzentrifugierten Bodensätze gaben keine positive Bialsche Reaktion, während die Überstände nach der Vakuumeinengung stark positiv waren.

Chromatographie mit n-Butanol:Eisessig:Wasser (8:2:2), aufsteigend, Papier Schleicher & Schüll 2043b mgl. Anfärbung mit dem Bialschen Reagens nach P. Böhm und L. Baumeister in Verdünnung mit dest. Wasser im Verhältnis 1:1:

Das Hydrolysat des Rinderserums, der Mucoidfraktion und des Descemet-Endothels (bei dem für die Abbildung verwendeten Lauf etwas zurückgeblieben) zeigten in gleicher Höhe eine Zone, die denselben typischen Farbton aufwies wie kristallisierte Neuraminsäure. Der Streifen, der das Epithel-Hydrolysat aufgenommen hatte, war in seinem gesamten Verlauf grünlich gefärbt und besaß in dem genannten R_f-Bereich lediglich in Spuren eine nicht ganz charakteristische

Anfärbung. Das Kollagenhydrolysat bildete bei einem R_f von 0,3 eine stark gelbliche Zone; in Höhe der Testsubstanz war das Papier leer.

Chromatographie mit n-Butanol:Äthanol (9:1), aufsteigend. Unter diesen Bedingungen blieben alle typisch anfärbbaren Substanzen am Start liegen.

Chromatographie mit sec-Butanol: Eisessig: Aceton: Wasser (30:15:30:25), aufsteigend. Die gesuchten Substanzen liefen im Frontbereich dieses Fließmittels.

d) Elutionsversuche. Wie bereits mitgeteilt wurde, konnte aus homogenisierter Netzhaut mit Chloroform-Methanol eine Verbindung eluiert werden, die mit den genannten Reagentien typische Farbkomplexe bildete und in Aceton unlöslich war. Die Hornhautpräparate wurden in der gleichen Weise untersucht. Die Proben wurden mit Aceton gefällt, abzentrifugiert, der Überstand dekantiert und der Bodensatz mit einem Gemisch von Chloroform und Methanol im Verhältnis 1:3 ausgeschüttelt. Nach abermaligem Abzentrifugieren wurde jetzt der Überstand in einer Porzellanschale abgedampft und der Rückstand mit 2mal 0,5 cm^3 dest. Wasser in Schliffröhrchen überspült. Aus den Hornhautabschnitten ließen sich ebensowenig wie aus Rinderserum bei diesem Vorgehen neuraminsäurehaltige Verbindungen nachweisbar extrahieren. Die eluierten Bodensätze gaben hingegen eine stark positive Reaktion.

Diskussion

Mit Hilfe spektralphotometrischer Auswertung der mit dem Bialschen Reagens und dem Ehrlichschen p-Dimethylaminobenzaldehyd ohne Alkalivorbehandlung gebildeten Chromogene und mit papierchromatographischen Untersuchungen der durch salzsaure Methanolyse erhaltenen Spaltprodukte wird in der Mucoproteidfraktion des Hornhautparenchyms und im Descement-Endothel-Abschnitt des Rinderauges eine Substanz nachgewiesen, die die Charakteristica kristallisierter Neuraminsäure bzw. neuraminsäurehaltiger Standardpräparate aufweist. Es muß daher angenommen werden, daß die Neuraminsäure in diesen Hornhautabschnitten in Form eines ihrer Derivate vorliegt. Die neuraminsäurehaltigen Anteile der Mucoidfraktion sind bei Zusatz von Essigsäure im Bereich von p_H 4 optimal fällbar und zeigen zwischen p_H 2.9 und 4.5 das gleiche Fällungsprofil wie die peptid- und glucosaminhaltigen Verbindungen.

Auch im Parenchym-Mucin und Descemet-Anteil von Pferde- und Schweinehornhäuten wurden mit Hilfe der Farbreaktionen und deren spektralphotometrischer Auswertung neuraminsäurehaltige Verbindungen nachgewiesen.

In der bereits zitierten Arbeit von G. Blix (1936) wurde angegeben, daß das Cornea-Mucin im Gegensatz zum Rindersubmaxillarismucin ohne Alkalivorbehandlung keine positive Ehrlichsche Reaktion eingeht. Wenige Jahre später erwähnte M. Suzuki in seiner Arbeit über das Parenchymmucin der Rinderhornhaut, daß der Blix-Test für „Amino-Zucker" ohne vorheriges Erhitzen in alkalischer Lösung positiv ausfällt.

Im Epithel konnte die Neuraminsäure nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. In der Gerüstsubstanz des Hornhautparenchyms

zeigte sich lediglich bei der sehr empfindlichen Bialschen Reaktion in geringem Maße ein positiver Ausfall. Der Gehalt entsprach etwa der restlichen Glucosaminkonzentration. Möglicherweise beruht dieses Ergebnis auf Mucoidanteilen, deren Entfernung sehr schwierig ist.

Die nachgewiesene Neuraminsäure fand sich stets in der mit Essigsäure, Trichloressigsäure oder Aceton fällbaren Fraktion und war weder mit Chloroform und Methanol noch mit Äther, Aceton oder Benzol eluierbar. Demnach ist sie wahrscheinlich ein Baustein bestimmter Eiweißkörper. Sie dürfte sich in einer endständigen Position befinden, worauf bereits die leichte Abspaltbarkeit mit methanolischer Salzsäure in geringer Konzentration hinweist. Nach den von anderer Seite vorliegenden Ergebnissen ist die Neuraminsäure an alle Mucoproteide und offensichtlich auch an die Glykolipoide, die einen hemmenden Einfluß auf die Virus-Hämagglutination ausüben, glykosidisch gebunden. Die ursprünglich diskutierte Möglichkeit einer N-Glykosid- oder Säureamidbindung (A. Gottschalk 1953, 1956) ist wohl nicht mehr aufrechtzuerhalten. Nach der von R. Kuhn und R. Brossmer (1), (2) mitgeteilten Spaltung von O-Acetyl-lactaminsäure-lactose durch Influenza-Virus und RDE (aus Cholera vibrio isoliertes Receptor-Destroying-Enzyme) ist die Neuraminsäure vielmehr O-glykosidisch gebunden. Nach Vermutungen A. Gottschalks (1957) greift sie an einem D-Galaktose- oder D-Galaktosaminrest, möglicherweise auch an einem anderen Zucker an. Die Bindung scheint jedoch nicht einheitlich zu sein, nachdem von einem neuraminsäurereichen Gangliosid aus menschlichem Gehirn mit RDE keine Neuraminsäure abgespalten werden konnte (H. Faillard).

Obwohl entsprechende physiologisch-chemische Untersuchungen an pathologischen Hornhäuten noch ausstehen, soll hier auf das von M. v. Pfaundler und G. Hurler beschriebene Krankheitsbild eingegangen werden, das nach bisherigen Befunden in enger Beziehung zum Neuraminsäurestoffwechsel steht.

In der Mehrzahl tritt bei den an Gargoylismus erkrankten Kindern eine Hornhauttrübung auf, die durch Veränderungen der Substantia propria und der Bowmanschen Membran hervorgerufen wird. H. Gasteiger und L. Liebenam beschrieben auf Grund der Untersuchung eines 13jährigen Mädchens zahlreiche kleine, vorwiegend punktartige Trübungen von grau-weißem Aussehen, die annähernd gleichmäßig in allen Schichten der Grundsubstanz, in geringerer Zahl auch in der Bowmanschen Membran verteilt waren. Stellenweise zeigten sich durch Konfluieren kleiner Pünktchen auch größere Flecken und fädchen- und netzartige Gebilde. Bestimmte Beziehungen zu den Hornhautnerven ließen sich nicht feststellen. Die Sensibilität war normal. Am Endothel konnten die Autoren keine Veränderungen auffinden. Dieser Befund wurde von P. J. v. Waardenburg im großen und ganzen bestätigt. Oft

fiel die Hornhauttrübung gleich kurz nach der Geburt auf und wurde im allgemeinen als gleichbleibend bezeichnet. Häufig führt sie nur zu einer mäßigen Visusherabsetzung, auf jeden Fall nie zur Erblindung. In den Fällen einer genügenden Lichtdurchlässigkeit wurde der Augenhintergrund fast immer als normal bezeichnet. Bei den als amaurotisch beschriebenen Patienten muß man daher eine zusätzliche zentrale Schädigung annehmen.

In den histologischen Abhandlungen wurde die Ablagerung lipoider Substanzen zwischen den Lamellen des Hornhautstromas und der Bowmanschen Membran, die verbreitert und vakuolisiert ist, hervorgehoben. Die körnigen Einlagerungen färbten sich mit Sudan gelbrot an (W. P. C. Zeemann, G. Brante 1952). Darüber hinaus beschrieb G. Brante 1957 nach Behandlung von Hornhautschnitten (Fall Upsala) mit Feyrters Thionin eine Beladung der stark geblähten Zellen der Bowmanschen Membran und der Substantia propria mit roten Granula, die Metachromasie zeigten, während die Kerne und das Epithel bläulich erschienen und die Kollagen-Fasern des Parenchyms ungefärbt blieben. Die Zellen normaler Hornhäute ließen keine, die Kollagen-Fasern hingegen eine deutliche Metachromasie erkennen. Im Zusammenhang mit physiologisch-chemischen Ergebnissen weist der Autor auf die Erhöhung des intracellulären auf Kosten des extracellulären Polysaccharidgehaltes hin.

Ein wesentlicher Schritt erfolgte durch die histologischen Untersuchungen anderer Organe. Sie ließen erkennen, daß bei der Pfaundler-Hurlerschen Erkrankung 2 Hauptgruppen von Substanzen auftreten, die sich in ihrem färberischen Verhalten und in ihrer Löslichkeit deutlich voneinander unterscheiden. Es handelt sich einmal um Verbindungen, die die typischen Lipoideigenschaften besitzen. So berichtete G. Brante (1951), daß die stark vakuolisierten Leberzellen eines 3jährigen, typisch erkrankten Kindes zur Hälfte eine intensive rote Färbung mit Sudan, jedoch keine Anfärbung der Einschlüsse mit Thionin nach Feyrter oder mit Kresylechtviolett zeigten, was für Phospholipoide, Cerebroside oder andere ungesättigte Verbindungen bzw. für Mucine kennzeichnend gewesen wäre. Der Inhalt der Vacuolen war leicht löslich in Aceton und anderen organischen Lösungsmitteln. Die andere Substanzgruppe läßt sich hingegen mit Sudan und Scharlach R nur schwach gelb bis orange anfärben und ist in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich. Es wurde wiederholt die Vermutung geäußert, daß es sich um Sphingomyeline oder Cerebroside handelt oder um andere lipoidartige Verbindungen, die an Eiweißkörper (Mucoproteide) gebunden sind. Diese Lipoide kommen hauptsächlich in den Nervenzellen, Herzklappen und — wie bereits angedeutet — in der Hornhaut vor.

Von besonderer Bedeutung waren die histologischen und chemischen Untersuchungen des Zentralnervensystems und die Erkenntnis, daß die

Veränderungen in diesem Organ in enger Beziehung zur amaurotischen Idiotie vom Typ Tay-Sachs stehen. Wie bei dieser Erkrankung sind beim Gargoylismus die Ganglienzellen des Zentralnervensystems durch Anhäufung einer Lipoidsubstanz ballonförmig aufgetrieben und die Zellkerne randständig verdrängt. Die deutlichsten Veränderungen zeigten sich im Bereich der basalen Ganglien (Globus pallidus, Putamen, Thalamus, Nucleus caudatus und in der Zona reticulata der Substantia nigra). Die Ergebnisse der von verschiedenen Autoren angewandten färberischen Methoden sind nicht einheitlich. Übereinstimmung besteht jedoch in der Ansicht, daß die Einschlüsse sich in ihrem färberischen Verhalten und in ihrer Löslichkeit von den bisher bekannten Substanzgruppen deutlich unterscheiden. Mit einem Gemisch von Chloroform und Methanol war es W. R. Ashby und später D. Brante (1951) und I. M. P. Dawson möglich, die Einschlüsse, die einen wesentlichen Teil der Ablagerungen bildeten, zu eluieren. Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, daß es sich bei diesen Substanzen um Ganglioside handelte.

Die chemischen Untersuchungen brachten eine wesentliche Stütze. Nachdem E. Klenk [1939 (1)] bei der amaurotischen Idiotie vom Typ Tay-Sachs eine deutliche Zunahme der Ganglioside bei gleichzeitiger Verminderung der Cerebroside festgestellt hatte, fand G. A. Jervis 1942 bei einem Fall von Gargoylismus in gleichem Maße eine Erhöhung der Protagon-Fraktion (Sphingomyeline, Cerebroside, Ganglioside). Die enge Verwandtschaft der beiden Krankheitsbilder kam darin auch zum Ausdruck, daß Ashby bei der Hurlerschen Erkrankung ebenfalls eine Abnahme der Cerebroside nachwies. 1946 berichtete H. Kutzim über 2 Kinder, die unter den klinischen Zeichen eines Gargoylismus gestorben waren. Der erste Fall ließ jedoch die üblichen histologischen Veränderungen im Zentralnervensystem im Sinne einer amaurotischen Idiotie vermissen. Bei der quantitativen Untersuchung auf Gangliosid bzw. dessen charakteristischem Spaltprodukt, der Neuraminsäure, wurden in Übereinstimmung damit auch keine Abweichungen von der Norm gefunden. Im zweiten Fall wies die typisch veränderte Großhirnrinde eine Gangliosidspeicherung bis zum 4fachen des Normalhirnes auf. Die Werte für Lipoidphosphor waren normal. Neben einer deutlichen Vermehrung der Ganglioside in den Nervenzellen fand G. Brante (1951, 1952, 1957) in mehreren Geweben, unter anderem in der Leber, große Mengen von Polysaccharid-Schwefelsäureester. Wie eingangs herausgestellt, sind die Ganglioside nicht nur mit den Lipoiden, sondern auch mit den Polysacchariden verwandt, wobei besonders den Hexosaminen eine verbindende Rolle zukommt. In diesem Zusammenhang sei die Bedeutung dieser Substanzgruppe für den Aufbau der Stützgewebe erwähnt, die bei dieser Erkrankung wesentlich betroffen sind. Ist die hervorragende

Stellung der Ganglioside für die Schädigungen im Zentralnervensystem eindeutig, so ist es noch unentschieden, ob die Veränderungen in der Hornhaut vornehmlich auf eine Störung des Polysaccharid- oder des Lipopolysaccharid-Stoffwechsels zurückzuführen sind.

Zusammenfassung

In der Mucoidfraktion des Hornhautparenchyms und im Descemet-Endothel-Abschnitt von Rinder-, Pferde- und Schweine-Augen wird eine Verbindung aufgefunden, die Eigenschaften der aus Rinderserum isolierten Neuraminsäure aufweist. Sie ist offensichtlich an bestimmte Eiweißkörper gebunden.

Es wird auf die Beziehung zur Pfaundler-Hurlerschen Krankheit hingewiesen.

Ich danke Fräulein Christa Otto für die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Literatur

Ashby, W. R., R. E. Stewart and J. H. Watkin: Chondro-osteo-dystrophy of the Hurler type (Gargoylism). A pathological study. Brain **60**, 149 (1937). — Barry, G. T., and W. F. Goebel: Colominic acid, a substance of bacterial origin related to sialic acid. Nature (Lond.) **179**, 206 (1957). — Blix, G.: Über die Kohlenhydratgruppen des Submaxillarismucins. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **240**, 43 (1936). — Einige Beobachtungen über eine hexosaminhaltige Substanz in der Protagonfraktion des Gehirns. Skand. Arch. Physiol. **80**, 46 (1938). — Blix, G., E. Klenk and A. Gottschalk: Proposed nomenclature in the field of neuraminic and sialic acids. Nature (Lond.) **179**, 1088 (1957). — Blix, G., F. Lindberg, I. Odin and I. Werner: Studies on sialic acids. Acta Soc. Med. upsalien. **61**, 1 (1956). — Blix, G., L. Svennerholm and I. Werner: The isolation of chondrosamine from gangliosides and from submaxillary mucin. Acta chem. scand. **6**, 358 (1952). — Böhm, P., St. Dauber u. L. Baumeister: Über Neuraminsäure, ihr Vorkommen und ihre Bestimmung im Serum. Klin. Wschr. **32**, 289 (1954). — Bogoch, S.: Cerebrospinal fluid neuraminic acid deficiency in schizophrenia. A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. **80**, 221 (1958). — Brante, G.: Gargoylismus als Lipoidose. Fette u. Seifen 8, 157 (1951). — Gargoylismus. — A mucopolysaccharidosis. Scand. J. clin. Lab. Invest. **4**, 43 (1952). — Cerebral lipidosis, p. 164. Oxford: 1957. — Dawson, I. M. P.: The histology and histochemistry of gargoylism. J. Path. Bact. **67**, 587 (1954). — Faillard, H.: Über die Abspaltung von N-Acetyl-neuraminsäure aus Mucinen durch das „Receptor-Destroying-Enzyme" aus Vibrio cholerae. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **307**, 62 (1957). — Gasteiger, H., u. L. Liebenam: Beitrag zur Dysostosis multiplex unter besonderer Berücksichtigung des Augenbefundes. Klin. Mbl. Augenheilk. **99**, 433 (1937). — Gottschalk, A.: N-substituted isoglucosamine released from mucoproteins by the influenza virus enzyme. Nature (Lond.) **167**, 845 (1951). — Presence of 2-carboxy-pyrrole in mucoproteins and its relation to the viral enzyme. Nature (Lond.) **172**, 808 (1953). — The linkage of sialic acid in mucoprotein. Biochem. biophys. Acta **20**, 560 (1956). — Neuraminidase: the specific enzyme of influenza virus and Vibrio cholerae. Biochem. biophys. Acta **23**, 645 (1957). — Gottschalk, A., and P. Lind: Product of interaction between influenza virus enzyme and

ovomucin. Nature (Lond.) **164**, 232 (1949). — Hoover, I. R. E., G. A. Braun and P. György: Neuramic acid in mucopolysaccharides of human milk. Arch. Biochem. **47**, 216 (1953). — Hurler, G.: Über einen Typ multipler Abartungen vorwiegend am Skeletsystem. Z. Kinderheilk. **24**, 220 (1919). — Jervis, G. A.: Familial mental deficiency akin to amaurotic idiocy and gargoylism. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **47**, 943 (1942). — Klenk, E.: Über die Natur der Phosphatide und anderer Lipoide des Gehirns und der Leber bei der Niemann-Pickschen Krankheit. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **235**, 24 (1935). — Beiträge zur Chemie der Lipoidosen. 3. Mitteilung. Niemann-Picksche Krankheit und amaurotische Idiotie. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **262**, 128 (1939). — (1) Beiträge zur Chemie der Lipoidosen. 4. Mitteilung. A. Über einen weiteren Fall von infantiler amaurotischer Idiotie. — B. Über die Natur der Cerebroside der Milz und anderer Organe bei der Gaucher-Krankheit. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **267**, 128 (1941). — (2) Neuraminsäure, das Spaltprodukt eines neuen Gehirnlipoids. Z. physiol. Chem. **268**, 50 (1941). — Über die Ganglioside, eine neue Gruppe von zuckerhaltigen Gehirnlipoiden. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **273**, 76 (1942). — Klenk, E., u. H. Faillard: (1) Zur Kenntnis der Kohlenhydratgruppen der Mucoproteide. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **298**, 230 (1954). — Klenk, E., u. H. Faillard: (2) Neue Erkenntnisse über den Mechanismus der Zellinfektion durch Influenza-Virus. Köln 1957. — Klenk, E., H. Faillard, F. Weygand u. H. H. Schöne: Untersuchungen über die Konstitution der Neuraminsäure. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **304**, 37 (1956). — Klenk, E., u. H. Langerbeins: Über die Verteilung der Neuraminsäure im Gehirn. (Mit einer Mikromethode zur quantitativen Bestimmung der Substanz im Nervengewebe.) Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **270**, 185 (1941). — Über die Glykolipoide und Sphingomyeline des Stromas der Pferdeerythrocyten. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **295**, 164 (1953). — Klenk, E., u. F. Rennkamp: Über die Ganglioside und Cerebroside der Rindermilz. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **273**, 253 (1942). — Klenk, E., u. H. Wolter: Über die zuckerhaltigen Lipoide des Erythrocytenstromas vom Pferde. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **291**, 259 (1952). — Kuhn, R.: Aminozucker. Angew. Chem. **69**, 23 (1957). — Kuhn, R., u. R. Brossmer: Über die prosthetische Gruppe der Mucoproteine des Kuh-Colostrums. Chem. Ber. **87**, 123 (1954). — (1) Isolierung einer nieder-molekularen, durch Influenza-Virus spaltbaren Substanz aus Milch. Angew. Chem. **68**, 211 (1956). — (2) Über O-Acetyl-lactaminsäure-lactose aus Kuh-Colostrum und ihre Spaltbarkeit durch Influenza-Virus. Chem. Ber. **89**, 2013 (1956). — Kutzim, H.: Chemische Untersuchungen des Gehirns bei zwei Fällen von Hurler-Pfaundlerscher Erkrankung. Diss. Köln 1946. — Levene, P. A., and K. Landsteiner: On some new lipoids. J. biol. Chem. **75**, 607 (1927). — Mörner, C. Th.: Untersuchung der Proteinsubstanzen in den lichtbrechenden Medien des Auges. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **18**, 213 (1894). — Pfaundler, M. v.: Demonstration über einen Typus kindlicher Dysostose. Jb. Kinderheilk. **92**, 420 (1920). — Pirie, A.: The action of mustard gas on ox cornea collagen. Biochem. J. **41**, 185 (1947). — Schmidt, J. G. H.: (1) Hoppe-Seyler-Thierfelders Handbuch der physiologisch-chemischen Arbeitsmethoden. Bd. IV, S. 558 u. 560. — (2) Über das Vorkommen von Neuraminsäure in verschiedenen Augenabschnitten des Rindes. Ophthalmologica (Basel) **138**, 314 (1959). — (3) Über die klinische Bedeutung der Neuraminsäure und ihr Vorkommen in verschiedenen Augenabschnitten. Ber. ophthal. Ges. **62**, 17 (1959). — Südhof, H., u. G. Schweer: Studien über das Glucosamin des Glaskörpers. I. Mitteilung. Die Glucosaminbestimmung im Rinderglaskörper. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **156**, 427 (1955). — Suzuki, M.: Biochemical studies on carbohydrates. J. Biochem. (Tokyo) **30**, 193 (1939). — Thierfelder, H.:

Siehe E. Klenk, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **273**, 76 (1942). — Trucco, R. E., and R. Caputto: Neuramin-lactose, a new compound isolated from the mammary gland of rats. J. biol. Chem. **206**, 901 (1954). — Waardenburg, P. J.: Über Dysostosis multiplex Hurler und die dabei vorkommenden Augensymptome. Ophthalmologica (Basel) **99**, 307 (1940). — Walz, E.: Über das Vorkommen von Kerasin in der normalen Rindermilz. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **166**, 210 (1927). — Woodin, A. M.: The corneal mucopolysaccharide. Biochem. J. **51**, 319 (1952). — Yamakawa, T., and S. Suzuki: The chemistry of the lipids of post-hemolytic residue or stroma of erythrocytes. 1. Concerning the ether-insoluble lipids of lyophilized horse blood stroma. J. Biochem. (Tokyo) **38**, 199 (1951). — Zeemann, W. P. C.: Gargoylismus. Acta ophthal. (Kbh.) **20**, 40 (1942). — Zilliken, F., G. A. Braun and P. György: Gynaminic acid. A naturally occurring form of neuraminic acid in human milk. Arch. Biochem. **54**, 564 (1955).

Dr. Joachim Schmidt, Univ.-Augenklinik, Mainz a. Rh., Langenbeckstraße 1

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 48—52 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. Herzau)

Über den Neuraminsäuregehalt verschiedener Säugetieraugen

II. Mitteilung

Das Kammerwasser

Von

J. G. H. Schmidt

Mit 2 Textabbildungen

Wiederholt wurden in den letzten Jahren Untersuchungen über den Neuraminsäure-Gehalt des Serums durchgeführt. Bereits 1938 stellte G. Blix fest, daß Seromucoid mit dem Bialschen Orcin-Reagens einen rot-violetten Farbton gibt, der — wie sich später herausstellte — für die Neuraminsäure charakteristisch ist. Die Isolierung gelang jedoch erst 1954 (P. Böhm u. L. Baumeister) als Methoxyl-Verbindung und wenig später (L. Odin) als N-Acetyl-Verbindung durch Säurehydrolyse. Die N-Acetyl-Neuraminsäure kann man jedoch von den Eiweißkörpern des menschlichen Serums auch auf enzymatischem Wege abspalten, wie P. Böhm u. Mitarb. unter Verwendung des Receptor-Destroying-Enzyms aus Vibrio cholerae zeigten. Auch aus Rinderserum ließ sich die Neuraminsäure als kristallisiertes Methylglykosid isolieren [J. G. H. Schmidt (2)]. E. Klenk u. Mitarb. erhielten sie aus Fetuin, eines im Rinderfötenserum in reichlichen Mengen vorkommenden Glykoproteids.

Auf Grund der zahlreichen Beziehungen zum Serum lag die Frage nach dem Vorkommen neuraminsäurehaltiger Verbindungen im Kammerwasser nahe. Die Untersuchungen mit dem Ehrlichschen p-Dimethylaminobenzaldehyd und dem Bialschen Orcin-Reagens fielen positiv aus. Spektralphotometrische Auswertungen der Farbkomplexe und papierchromatographische Untersuchungen der Spaltprodukte nach salzsaurer Methanolyse zeigten in allen Fällen eine Übereinstimmung mit den Testsubstanzen. Elutions- und Fällungsversuche sowie papierelektrophoretische Untersuchungen ergaben einen Anhalt über die Trägerverbindungen der Neuraminsäure.

Durchführung und Ergebnisse

Elutionsversuche sollten zunächst die Frage klären, ob im Rinderkammerwasser neuraminsäurehaltige Lipoide vorkommen. Wie sich bei den Untersuchungen der Netzhaut herausstellte, wird die Ausbeute der Ganglioside bei der Acetonfällung bereits durch verhältnismäßig kleine Wasserbeimengungen erheblich beeinträchtigt. Es wurde folgender Versuchsgang gewählt:

Sofort nach Tötung der Tiere durch Schuß und gründlicher Säuberung der Augen von eventuellen Blutresten wurde das Kammerwasser durch Punktion

gewonnen, filtriert und innerhalb einer Stunde mit der dreifachen Acetonmenge versetzt, mit der die gesuchten Substanzen optimal fällbar sind. Nach Abzentrifugieren wurde der dekantierte Überstand in Porzellanschälchen abgedampft und dessen Rückstand in Wasser, Chloroform-Methanol, Äther und Benzol aufgenommen. Die Bialsche Reaktion, die nach Abdampfen der Lösungsmittel durchgeführt wurde, fiel bei allen Proben negativ aus. In gleicher Weise wurde der Acetonniederschlag behandelt. Auch hierbei konnte in den Extrakten keine Neuraminsäure nachgewiesen werden. Der reichliche Bodensatz zeigte hingegen den typischen Farbton.

Die *spektralphotometrischen* Untersuchungen wurden hauptsächlich an der mit Trichloressigsäure fällbaren Fraktion durchgeführt. Der Nachweis mit dem Bialschen Orcin-Reagens und dem Ehrlichschen p-Dimethylaminobenzaldehyd entsprach der Arbeitsweise, die bereits in der ersten Mitteilung geschildert wurde. Die Chromogene deckten sich hinsichtlich des Farbtones und der Absorptionsspektren in dem untersuchten Bereich von 300 mμ bis 1000 mμ mit denen des Rinderserums. Die gleichen Ergebnisse wurden mit dem Bialschen Reagens bei der Untersuchung des Kammerwassers vom Pferd und vom Schwein erhalten.

Bei der *salzsauren Methanolyse* der mit Aceton fällbaren Bestandteile des Rinderkammerwassers fiel ein Spaltprodukt an, das sich mit dem Bialschen Reagens charakteristisch anfärbte. Bei der Trennung auf Chromatographiepapier Schleicher & Schüll 2043b mgl wurde als Fließmittel ein Gemisch von Butanol, Eisessig und Wasser im Verhältnis 8:2:2 in aufsteigender Weise verwendet. Die anfärbbare Zone lag wie beim Serum-Standard-Präparat nach einer Laufzeit von etwa 12 Std bei einem R_f von 0,35.

Bei *fraktionierten Fällungen* der Kammerwasserproteine durch Halb- bzw. Ganzsättigung mit Ammoniumsulfat zeigte sich im Globulinanteil pro Stickstoffeinheit ein höherer Neuraminsäuregehalt. Die relativ geringe Differenz gegenüber der durch Ganzsättigung fällbaren Fraktion lag den späteren Ergebnissen zufolge an einer unzureichenden Trennung von den Albuminen.

Demgegenüber ergab die *präparative Zonenelektrophorese* ein besseres Bild über die Verteilung der Neuraminsäure auf die einzelnen Kammerwasserproteine. Die Werte wurden mit denen des gleichbehandelten Rinderserums verglichen. Auf Grund der praktischen Handhabung wurde Papier als Trägermaterial verwendet und dafür auf einige Vorzüge anderer Füllsubstanzen (Agar, Gelatine, Stärke), die den Bedingungen der freien Elektrophorese nach Tiselius in mancher Hinsicht näher kommen, verzichtet. Um den erforderlichen apparativen Aufwand zu vermeiden, sahen wir von der Benutzung eines früher verwendeten Kartons ab (H. P. Wolff u. Mitarb.) und führten die Trennung auf breiten Filtrierpapierstreifen durch. Eine Aufgabe ist hierbei die Einengung eiweißarmer Flüssigkeiten, die bisher auf verschiedene Weise zu lösen versucht wurde. Neben reversiblen Salzfällungen wurden wiederholt hochviskose Kolloidlösungen verwendet (G. Schneider u. G. Wallenius, H. Ewerbeck), die durch eine Dialysemembran der Proteinlösung neben der Flüssigkeit auch die Salze weitgehend entziehen. Nach Anwendung mehrerer Methoden benutzten wir hauptsächlich die Vakuumeinengung, mit der nach ausreichender Dialyse der Proteinlösung sehr rasch größere Flüssigkeitsmengen entzogen werden können.

Es wurde folgender Arbeitsgang gewählt: In zwei Serien wurden je 200 cm^3 Kammerwasser unmittelbar nach Tötung der Tiere (Rinder und Bullen) und gründlicher Reinigung der Augen durch Punktion gewonnen, filtriert und nach Abnahme von Proben für die Neuraminsäure und Eiweißbestimmung bei + 4° C auf Grund der nicht ganz vollständigen Löslichkeit der β- und γ-Globuline in Wasser gegen 0,45%ige Kochsalzlösung dialysiert. Es wurde dann abwechselnd

im Vakuum auf jeweils $^1/_4$ des Ausgangsvolumens eingeengt und anschließend dialysiert, bis etwa die Eiweißkonzentration des Serums erreicht war. Die Trennung erfolgte dann horizontal auf 12 cm breiten Papierstreifen (Schleicher & Schüll 2043b mgl) in 14stündigem Lauf bei 4 mA und 50 bis 60 V in Michaelis-Puffer (39,24 g Veronal-Na, 25,91 g Na-Acetat, 240 cm³ n/10 HCl, auf 4 Liter dest. Wasser). Die Papiere wurden nach Herausschneiden und Anfärben eines schmalen Mittelstreifens mit Amidoschwarz in die einzelnen Zonen zerlegt, zweimal mit destilliertem Wasser eluiert und ausgepreßt. Nach abermaliger Vakuumeinengung und mehrtägiger Dialyse gegen physiologischer Kochsalzlösung bzw. zuletzt gegen reines Wasser unter häufigem Wechsel der Flüssigkeiten konnte die Bestimmung mit dem Bialschen Orcin-Reagens und dem Biuret-Reagens durchgeführt werden. — Um das Rinder-Serum den gleichen Bedingungen zu unterwerfen, wurde ein Mischserum von mehreren Tieren mit physiologischer Kochsalzlösung 1:200 verdünnt und nach dem geschilderten Verfahren wieder eingeengt und getrennt. — Die Dialyse hatte keinen Einfluß auf den Neuraminsäure-Gehalt. Bei den übrigen Arbeitsgängen traten jedoch teilweise nicht unerhebliche Verluste auf, die jedoch den Neuraminsäure- und den Eiweißanteil in gleichem Umfang betrafen. Im Vergleich mit den Pilotstreifen war die Ausbeute der γ-Globuline etwas stärker beeinträchtigt als die der übrigen Fraktionen. Unter den genannten Bedingungen lassen sich beim Rinder-Kammerwasser und beim Rinder-Serum die Albumine von drei Globulinzonen trennen (Abb. 1). Die Neuraminsäure- und Eiweißwerte sind aus den Abbildungen abzulesen. Sie geben die Mittelwerte von zwei Versuchsserien wieder, die nur wenig voneinander abwichen.

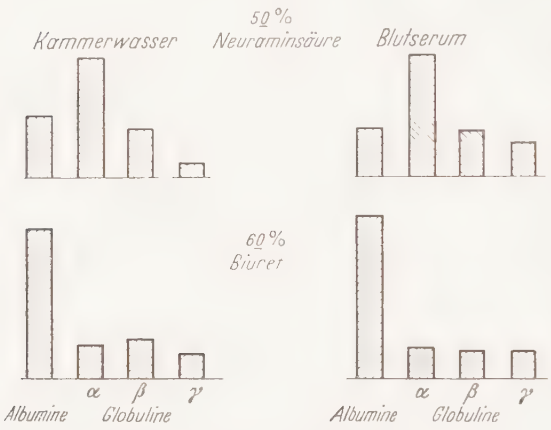


Abb. 1. Verteilungsmuster von Neuraminsäure und Eiweiß bei der präparativen Zonenelektrophorese von Rinderkammerwasser und Rinderserum

Diskussion

Wie bereits in früheren Mitteilungen (J. G. H. Schmidt [1], [2]) berichtet wurde, bildet die mit Trichloressigsäure fällbare Fraktion des Rinder-Kammerwassers mit dem Bialschen Orcin-Reagens und dem Ehrlichschen p-Dimethylaminobenzaldehyd ohne Alkalivorbehandlung typische Farbkomplexe, deren Absorptionsspektren in dem untersuchten Bereich von 300 mμ bis 1000 mμ denen kristallisierter Neuraminsäure bzw. neuraminsäurehaltiger Standardpräparate entsprechen. Untersuchungen des Kammerwassers vom Pferd und Schwein mit dem Bialschen Reagens führten zu den gleichen Ergebnissen. Bei der salzsauren Methanolyse findet sich diese Substanz in einem Spaltprodukt wieder.

das bei der papierchromatographischen Trennung die gleiche Laufgeschwindigkeit zeigt wie das entsprechende Serum-Standardpräparat. Danach scheint kein Zweifel zu bestehen, daß es sich bei dieser Verbindung um Neuraminsäure oder um ein Derivat dieser Polyoxyaminosäure handelt.

Nach dem Ausfall der Elutionsversuche, der fraktionierten Fällung mit Ammoniumsulfat und der zonenelektrophoretischen Untersuchungen ist die Verbindung Bestandteil bestimmter Kammerwasserproteine. Bei der präparativen Papierelektrophorese wurde die Neuraminsäure etwa zur Hälfte in der α-Globulinfraktion gefunden. Entsprechende Untersuchungen des Rinderserums ließen keine prinzipiellen Unterschiede erkennen. Legt man die Biuretwerte zugrunde, so ergibt sich für das Rinder-Kammerwasser (bzw. Rinder-Serum) folgendes Bild (Abb. 2): Albumine 0,5% (0,29%), α-Globuline 4,8% (3,8%), β-Globuline 1,5% (1,6%), γ-Globuline 0,8% (0,9%).

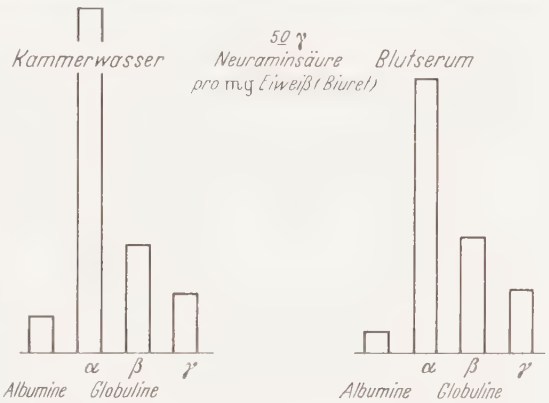


Abb. 2. Verteilungsmuster der Neuraminsäure des Rinderkammerwassers und Rinderserums im Verhältnis zum Eiweißgehalt

Die Kammerwasser- und Serum-Proteine ließen sich in der Regel einwandfrei trennen. Nur ein geringer Prozentsatz der Streifen mußte verworfen werden. Trotzdem liegen sicherlich keine reinen Fraktionen vor, wenn man die von anderer Seite (H. E. Schultze und H. Biel) am Serum des Menschen vergleichsweise durchgeführten Tiselius-, Sedimentations- und Kohlenhydratanalysen berücksichtigt. Dieses trifft besonders für den Reinheitsgrad der α-Globuline zu, so daß die Differenz im Neuraminsäure-Gehalt dieser Fraktion und der benachbarten Albumine und eventuell auch der β-Globuline wahrscheinlich noch größer sein wird. Außerdem sind oxydierende Einflüsse von Bedeutung, denen besonders in schwach alkalischem Milieu die Cystein-SH-Gruppen ausgesetzt sind. Darüber hinaus muß berücksichtigt werden, daß die Eluierbarkeit der einzelnen Zonen unterschiedlich ist. Nach den bisherigen Beobachtungen ist es jedoch sehr unwahrscheinlich, daß sich bei Vermeidung dieser Einflüsse hinsichtlich der Neuraminsäureverteilung auf die Albumine und Globuline im Prinzip ein anderes Bild ergeben würde.

Über die Bedeutung der Neuraminsäure im Kammerwasser liegen bisher noch keine Untersuchungen vor. In diesem Zusammenhang sei die deutliche Erhöhung der Neuraminsäurekonzentration im Serum des Menschen bei zahlreichen Krankheiten (P. Böhm, A. Saifer u. Mitarb., B. W. Volk u. Mitarb.) erwähnt.

Zusammenfassung

Es werden einige Eigenschaften einer chemischen Verbindung des Kammerwassers vom Rind, Pferd und Schwein untersucht, die mit den entsprechenden Daten reiner Neuraminsäure bzw. neuraminsäurehaltiger Standardpräparate übereinstimmen. Nachdem ihr Vorkommen im Kammerwasser bereits an anderer Stelle kurz mitgeteilt wurde, wird in dieser Arbeit ein ausführlicher Untersuchungsbericht gegeben. Die Neuraminsäure des Kammerwassers ist im wesentlichen ein Bestandteil der α-Globulinfraktion.

Ich danke Frau Elfrun Dietz für die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Literatur

Blix, G.: Einige Beobachtungen über eine hexosaminhaltige Substanz in der Protagonfraktion des Gehirns. Skand. Arch. Physiol. **80**, 46 (1938). — Böhm, P.: Die Neuraminsäure (Biochemie, Biologie und Klinik). II. Mitt. Die neuraminsäurehaltigen Glykoproteide bei Erkrankungen. Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **19**, 129 (1959). — Böhm, P., u. L. Baumeister: Über die Isolierung der Methoxy-Neuraminsäure als Spaltprodukt des Serumeiweißes. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **300**, 153 (1955). — Böhm, P., J. Ross u. L. Baumeister: Über die Abspaltung von N-Acetyl-Neuraminsäure aus Serum durch das „Receptor Destroying Enzyme" aus Vibrio cholerae. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **307**, 284 (1957). — Ewerbeck, H.: Die elektrophoretische Darstellung normalen menschlichen Liquors. Klin. Wschr. **28**, 692 (1950). — Klenk, E., u. W. Stoffel: Über neuraminsäurehaltige Glykoproteide des Blutserums. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **302**, 286 (1955). — Odin, L.: Sialic Acid in Human Serum Protein and in Meconium. Acta chem. scand. **7**, 862 (1955). — Saifer, A., S. M. Aronson, M. C. Zymaris and B. W. Volk: Serial Biochemistry of Serum and Cerebrospinal Fluid in Amaurotic Family Idiocy (Tay-Sachs Disease). Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **91**, 394 (1956). — Schmidt, J. G. H.: (1) Über das Vorkommen von Neuraminsäure in verschiedenen Augenabschnitten des Rindes. Ophthalmologica (Basel) **138**, 314 (1959). — (2) Über die klinische Bedeutung der Neuraminsäure und ihr Vorkommen in verschiedenen Augenabschnitten. Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **62**, 17 (1959). — Schneider, C., and G. Wallenius: Electrophoretic Studies on Cerebrospinal Fluid Proteins. Scand. J. clin. Lab. Invest. **3**, 145 (1951). — Schultze, H. E., u. H. Biel: Vorschläge zur Methodik der präparativen Zonenelektrophorese auf Filterpapier, ihre Anwendungsmöglichkeiten und -grenzen bei der Trennung von Serumproteinen. Behringwerk-Mitt. Heft **30** (1955). — Volk, B. W., S. M. Aronson and A. Saifer: The Serum Neuraminic Acid Distribution. II. Clinical Studies With Special Refereuce to Amaurotic Family Idiocy (Tay-Sachs Disease). J. Lab. clin. Med. **50**, 26 (1957). — Wolff, H. P., J. G. H. Schmidt, G. Althaus u. M. Knedel: Untersuchungen mit Zn^{65} über die Bindung des Zinks an Serumeiweißkörper. Z. ges. exp. Med. **127**, 362 (1956).

Dr. Joachim Schmidt, Univ.-Augenklinik, Mainz a. Rh., Langenbeckstr. 1

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 53—65 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik „Cantacuzino", Bukarest
(Vorstand: Prof. Dr. Nikolaus Blatt)

Malign degeneriertes Angioreticulom der Orbita

Von
Nikolaus Blatt und Alexandru Ursu

Mit 14 Textabbildungen

Die Frage der Malignität oder Benignität eines Orbitaltumors bietet nicht allein ein prognostisches, sondern insbesondere ein therapeutisches Interesse. Wenn ein Orbitaltumor einen schleichenden Verlauf aufweist, so bedeutet dies nicht, daß er histologisch gutartig ist. Sarkome können ebenfalls Jahre lang bestehen (Fall von Niculescu-Cordun ein, 13 Jahre andauerndes Sarkom). Das Vorhandensein von reichlichem Bindegewebe zwischen den malignen Zellen verleiht einem bösartigen Tumor einen gutartigen Charakter mit langsamer Entwicklung. Die Orbitalendotheliome sind verhältnismäßig bösartig, aber manchmal werden sie durch ihren langdauernden chronischen Verlauf zur Gruppe der relativ benignen Tumoren gezählt. Im Falle von Bogatsch hat ein Orbitalepitheliom 27 Jahre gedauert; als ebenso verhältnismäßig gutartig müssen auch die Fälle von Spangenberg, Wessely, Schweinitz, Gottfried charakterisiert werden. Gemeinsam allen diesen Tumoren war, daß die para- und peritumoralen Gewebe nicht infiltriert waren.

Aber nicht nur die Schnelligkeit des Wachstums eines Orbitaltumors, auch die Größe spricht nicht für seine unzweifelhafte Malignität, wie es z. B. der Fall von Kreiker, ein gutartig verlaufender Tumor von außergewöhnlicher Größe beweist. Ein Orbitaltumor bei einer 43jährigen Frau machte durch Größe, Verlauf und Zerstörung der angrenzenden Gewebe den Eindruck bösartig zu sein; der Tumor dauerte jedoch 22 Jahre. Es handelte sich um ein von der Orbita ausgehendes, im Wachstum befindliches Angiom, mit wiederholten reichlichen Blutungen. Solche enorm großen, langdauernden, jedoch gutartigen, orbitalen Tumoren sind in der Mehrzahl der Fälle von angiomatöser histologischer Struktur, wie z. B. die banalen kavernösen Angiome. Unter 114 Fällen von Angiomen fand Birsch-Hirschfeld 98 kavernöse. Auch Renard und Offret fanden dasselbe Überwiegen der kavernösen Angiome unter allen Formen von (einfachen) Angiomen.

Eine ernstere pathologische Bedeutung erreichen diese Angiome, wenn sie durch einen reichen Inhalt von retikulären Zellen und reticulären Fasern in den Scheidewänden der Höhlen den Charakter von Angioreticulomen annehmen.

Werden die reticuloendothelialen Zellen durch Metaplasie zu Lymphocyten, die sich als Zellinseln in Nestern gruppieren, welche, außer dem Blutpigment im Stroma und den embryonalen Capillargefäßen auch Entzündungszellen (Fibroblasten und Histiocyten), enthalten, die als Antwort auf die, das biologische Gleichgewicht der Gewebe störende tumorale Agression entstehen, so haben wir vor uns ein entartetes Angioreticulom, dessen reticuloendotheliale Zellen die evolutive Polypotentialität eines malignen Tumors aufweisen (Renard u. Offret).

Abb. 1. Malign degeneriertes Angioreticulom der Orbita (von vorne)

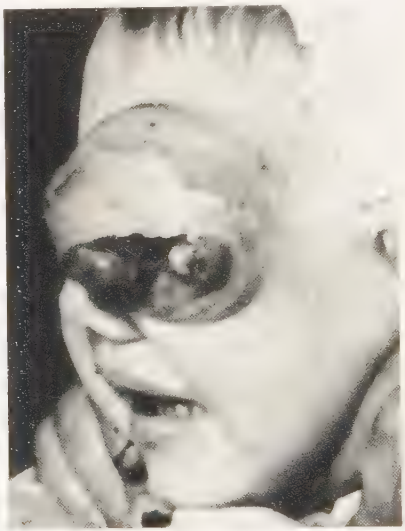


Abb. 2. Malign degeneriertes Angioreticulom der Orbita (temporal)

Die Ansicht Birch-Hirschfelds, der die Möglichkeit einer malignen Degeneration von Angiomen zugegeben hat, scheint gerechtfertigt zu sein. Allerdings soll man sich dieser bösartigen Umwandlung, dieser Entartung gegenüber in dem Sinne etwas reserviert verhalten, daß wahrscheinlich nur kompaktere, gemischte (reticuläre) Angiome der Entartung ausgesetzt sind.

Eine maligne Umwandlung eines Orbitalangioms konnten wir durch klinisch-anatomische Beobachtung feststellen. Wenn wir diesen Fall von entartetem Orbitalangioreticulom beschreiben, so tun wir dies nicht, um die Kasuistik zu vermehren, und auch nicht wegen des lehrreichen histologischen Befundes bei diesem Tumor. Viel wichtiger als diese Seiten des Problems erscheinen uns die klinischen Schlußfolgerungen, zu welchen unser Fall berechtigt und insbesondere die Tatsache, daß er sich in die Gruppe der „Tumoren mit Übergangsformen“ einreiht, wie sie derzeit immer häufiger vorkommen.

Ein 4jähriges Mädchen wird am 5. Juni 1956 wegen eines voluminösen Tumors in der Gegend der linken Augenhöhle in unsere Klinik aufgenommen. Familienanamnese belanglos. Eltern gesund. Ein 13jähriger Bruder ebenfalls gesund. Ein Großvater an einem Neoplasma der Unterlippe gestorben. Krankengeschichte des

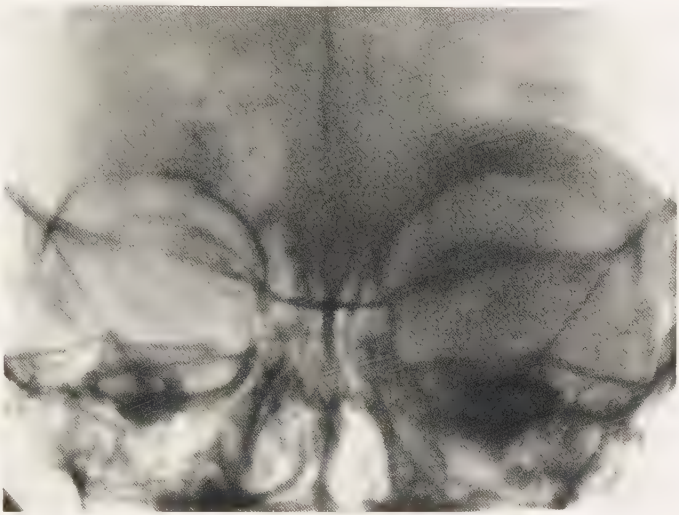


Abb. 3. Röntgenbild des malign degeneriertes Angioreticulom der Orbita

Abb. 4. Erklärungen zur Abb. 3. *1* Sphenoorbitaler Hintergrund intakt. (Kleiner und großer Keilbeinflügel intakt). *2* Vordere Orbita erweitert. Erosion des äußeren Randes der Augenhöhle. *3* Kleiner Keilbeinflügel (intakt). *4* Großer Keilbeinflügel (intakt). *5* Äußerer Teil des Tumors (durch dessen Schatten der intakte sphenoorbitale Hintergrund sichtbar ist). *6* Erosionen des äußeren Randes der Orbita. (Augenhöhle erweitert)

Kindes: Vor einem Jahr, nach einem Trauma (Fall) trat eine Schwellung der linken Lidgegend auf; nach zwei Monaten erreichte die Geschwulst die Größe einer Nuß und wuchs nachher bis zur Eigröße weiter.

Die Patientin wurde längere Zeit in einem Spital mit Röntgenbestrahlungen (ungefähr 60 Sitzungen) behandelt. Die Geschwulst setzte jedoch das Wachstum

intensiv fort, ergriff auch den Bulbus, den sie infiltrierte und exulcerierte. Endlich erreichte sie Form und Dimensionen einer großen Apfelsine (Abb. 1 u. 2). In diesem Stadium wird die Patientin in unsere Klinik aufgenommen.

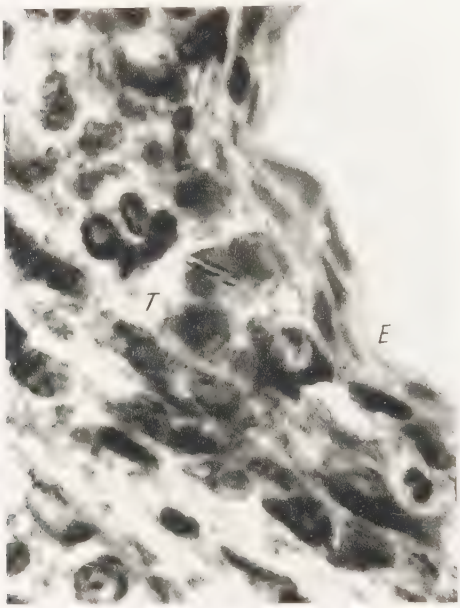


Abb. 5. OK 7. Ob 40. Tumorgewebe (*T*). Atrophisches Epithel (*E*)

Wir stellen fest, daß der Bulbus mit dem Tumor zusammenhängt. Vom Bulbus, ist nur ein Teil der gänzlich undurchsichtigen und stellenweise ulcerierten Hornhaut sichtbar. Visus O. Der Tumor wird von beiden, intakt gebliebenen, jedoch sehr gedehnten und verdünnten Lidern bedeckt. Dazu wird festgestellt, daß die Geschwulst unbeweglich und exophthalmisch ist. Rechtes Auge normal. Allgemeinzustand: Sehr schwache Konstitution. Haut und Schleimhäute äußerst blaß. Blutbild: Rote Blutkörperchen 2900000, Leukocyten 7000, davon Neutrophyle 56%, Lymphocyten 30%.

Die *Röntgenaufnahme* (Abb. 3 u. 4) ergibt eine Überraschung und zwar: Der hintere Teil der Augenhöhle ist vom Tumor *nicht* ergriffen und ist intakt geblieben; über der Oberfläche der linken Augenhöhle wird der Schatten einer großen, aus weichen Geweben bestehenden Geschwulst projiziert; der linke spheno-orbitale

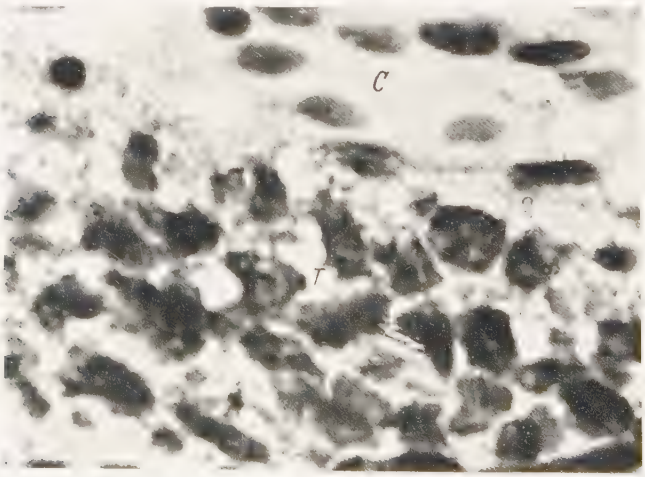


Abb. 6. OK 7. Ob 40. Tumorgewebe (*T*). Stroma (*C*)

Hintergrund (großer und kleiner Keilbeinflügel) durch die Geschwulstmasse sichtbar und anscheinend intakt. Im Vergleich zur rechten Seite erscheint die Keilbein-

spalte nicht breiter; die mediale Orbitalwand etwas eingedrückt, aber intakt, die vorderen Teile der Augenhöhle stark erweitert, die Wand mit dem lateralen Rand erodiert; die linken Siebbeinzellen „verschleiert" (Röntgenaufnahme von Dr. Atanasiu).

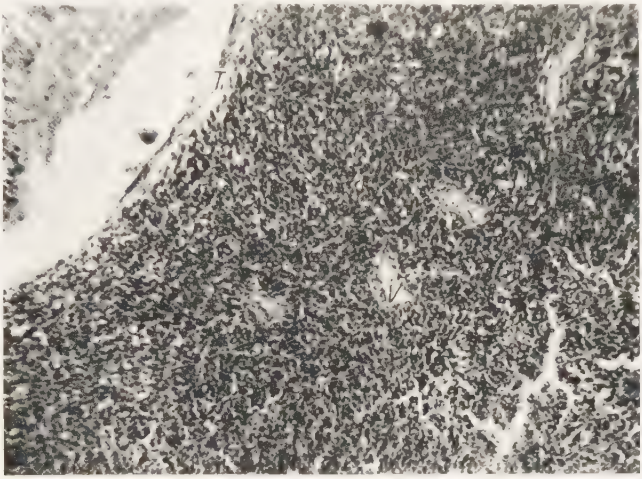


Abb. 7. OK 7. Ob 10. Kompaktes Aussehen des Tumors. Kleine Gefäße (*V*). Große Gefäße im Stroma (*T*). Chronische Entzündung mit kleinen nekrotischen Zonen

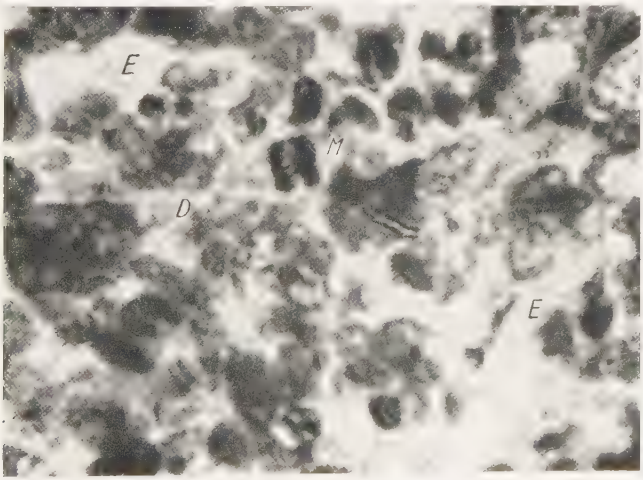


Abb. 8. OK 7. Ob 40. Ödem (*E*). Mitose (*M*). Detritus (*D*)

Am 6. Juni wird eine Probeexcision zur histologischen Untersuchung vorgenommen.

Histopathologischer Befund. Die Geschwulst ist teilweise von einem mehrschichtigen Plattenepithel bedeckt, welches außer einer stellenweise leichten Atrophie nichts pathologisches aufweist (Abb. 5).

In der Tiefe ist ein junges basophiles, aus kompakteren Zonen (Abb. 6) oder aus Strängen von dunklen, von einander getrennten Zellen bestehendes Gewebe sichtbar. Auch kleine nekrotische Zonen sind sichtbar (Abb. 7). An der Peripherie sind

Stellen mit subakuter Entzündung vorhanden (Abb. 8). In der Geschwulstmasse zerstreut, sind zahlreiche sehr erweiterte Blutgefäße, meistens mit erhaltenen Wänden, sichtbar (Abb. 9 und 10). Die größten darunter weisen Venulenstruktur

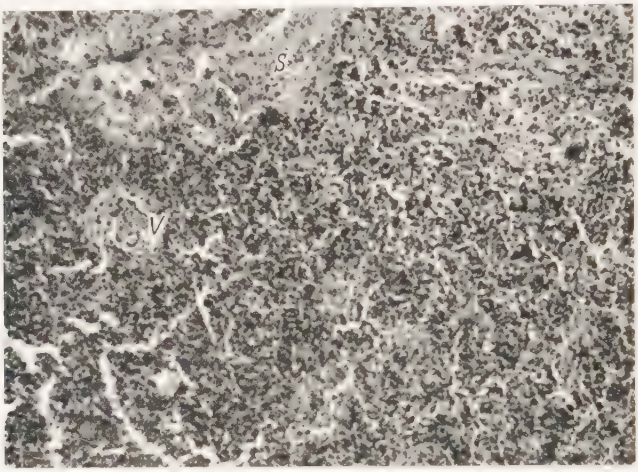


Abb. 9. OK 7. Ob 10. Verdichtetes Wachstum des Tumors; auch Gefäße mit eigenen Wänden (*V*) und Zonen mit Stroma (*S*) sichtbar

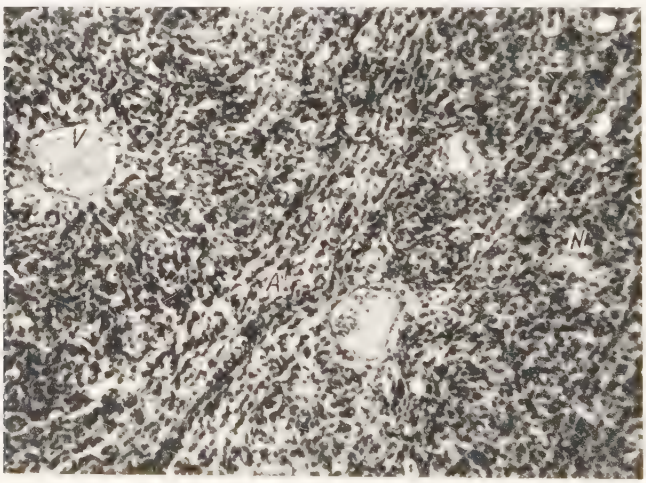


Abb. 10. OK 7. Ob 7. Trabeculäres Tumorgewebe (*A*). Auch Gefäß mit eigenen (*V*) und ohne eigene Wände (*N*) sichtbar

auf. In der kompakteren Masse basophiler Zellen finden sich jedoch auch kleine Gefäße ohne eigene Wände, welche die Tendenz aufweisen ein Endothel zu bilden.

Mit einem größeren Objektiv erscheinen die Geschwulstzellen mit vielfachen Verlängerungen, mit ovalärem oder verlängertem Kern, mit fein dispersiertem, bisweilen aber auch mehr kondensiertem Chromatin, mit zahlreichen typischen und atypischen Mitosen (Abb. 11).

Die Zellen sind ungleich groß (Abb. 12). In den Gefäßformationen ist bei der Sudanfärbung verhältnismäßig wenig Fett sichtbar.

Bei Silbernitratimprägnierung nach Gömöri können zahlreiche kollagene Fasern, sowie ein sehr reiches reticuläres Netz mit Maschen verschiedener Größe zum Vorschein kommen (Abb. 13 und 14).

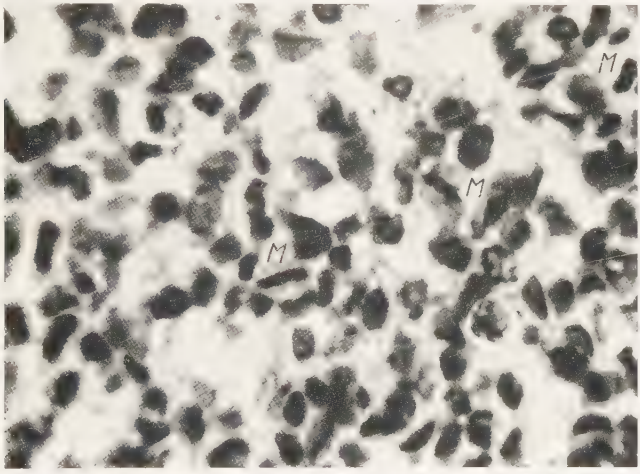


Abb. 11. OK 7. Ob 40. Häufige Mitosen (*M*)

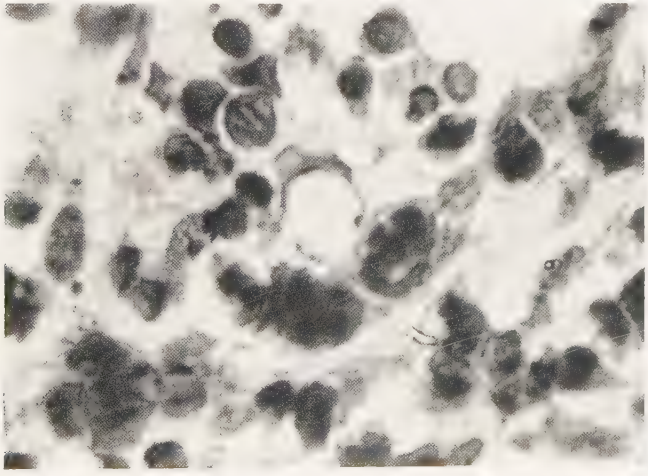


Abb. 12. OK 7. Ob 40. Ungleiche und polymorphe Zellen

Besprechung der Diagnose

Mit Rücksicht auf das reiche Stroma sowie auf die Anwesenheit von zahlreichen Blutgefäßen mit eigenen Wänden und auf die strangartige Verteilung der Zellelemente, dachten wir zunächst an ein Trabekelepitheliom und fahndeten daher nach dem Ausgangspunkt des entarteten Gewebes. Wir konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen

den Geschwulstzellen und irgend einem epithelialen Gewebe dieser Gegend finden. Selbstverständlich ist dies kein entscheidendes Argument um den epithelialen Ursprung des Neoplasmas auszuschließen. Zu

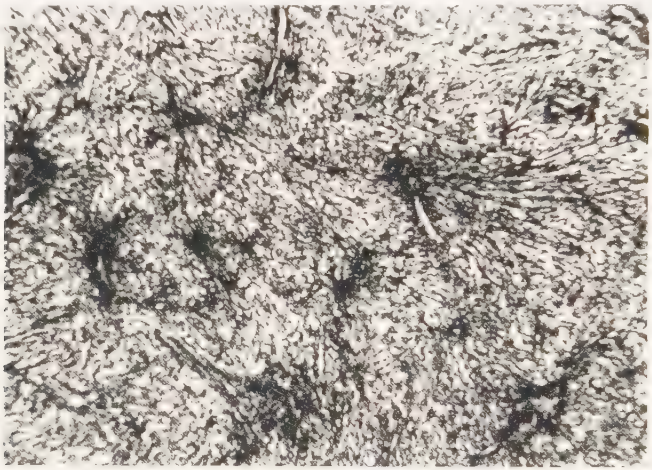


Abb. 13. OK 7. Ob 10. Innere, unregelmäßige reticuläre Hyperplasie

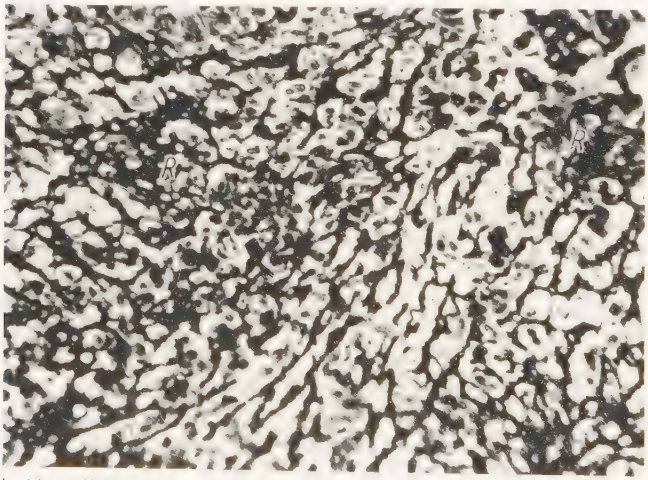


Abb. 14. OK 7. Ob 40. Retienläre Hyperplasie (*R*). Koagulationstendenz

diesen Daten kommt jedoch die Anwesenheit eines äußerst reichen Reticulums hinzu, was den *reticulären Ursprung der Geschwulst* sicherstellt.

Die Anwesenheit von zahlreichen Blutgefäßen mit einer wenig komplexen Struktur, nebst diesen reticulären Zellen, hat unsere Aufmerksamkeit auf das von Roussy und Uberling beschriebene *Angioreticulom* gelenkt.

Die von uns beschriebene Geschwulst weist jedoch deutliche Malignitätscharaktere auf und zwar:

a) sehr zahlreiche Mitosen; b) atypische Zellen; c) Basophilie; d) infiltrativer Charakter; e) nekrotische Zonen im Geschwulstgewebe.

All dies weist darauf hin, daß wenn auch die Krankheit als ein Angioreticulom begonnen hat, so ist es derzeit entartet und könnte entweder als ein *entartetes Angioreticulom*, oder als ein Reticulomsarkom mit pseudo-angiomatösen Zonen bezeichnet werden.

Die Neigung zur Reticulumbildung und sogar zur Entstehung von kollagenem Gewebe zeigt andererseits, daß der Tumor, obwohl sehr mitotisch, eine längere Evolution als die gewöhnlichen reticulo-endothelialen Geschwülste aufweist.

Auch sind wir geneigt anzunehmen, daß die *Möglichkeiten zur Metastasenbildung im Allgemeinen* geringer sind, da schon frühzeitig die Tendenz der Blutgefäße, sich eigene Wände zu bilden, sichtbar ist, das heißt *für Metastasen weniger günstige Bedingungen*, als in den gewöhnlichen, von einen reticulo-histiocytären System ausgehenden Sarkome, zu schaffen.

Es kann daher der Tumor histopathologisch als ein Reticulosarkom mit pseudo-angiomatösen Zonen, als ein entartetes Angioreticulom bezeichnet werden.

Die Fälle von orbitalen Reticuloangiomen sind verhältnismäßig selten und noch seltener die Fälle mit gutartigem Beginn und späterer Entartung. Unter den in der Literatur veröffentlichten, jedoch unaufgeklärt gebliebenen Fällen, ist derjenige von Kreiker (Kettesy) zu erwähnen, ein benigner Orbitaltumor von ungewöhnlicher Größe, der jedoch, wenn auch histologisch dem Reticuloangiom nahestehend, das Entartungsstadium der Entwicklung nicht erreichte, weil schon früher enukliert wurde.

Histologisch erwies sich der Fall von Kreiker als ein grobes, fibrilläres, zellarmes Gewebe, wobei zwischen den Fibrillen mit Blut erfüllte Räume vorhanden waren. Die zahlreichen Blutgefäße hatten dünne Wände und machten den Eindruck eines Angioma cavernosum.

Überraschend ähnlich ist der Fall von Kreiker mit dem unserigen, da die knöcherne Orbita in seinem Fall „enorm dilatiert", und in unserem Fall „sehr erweitert" war, und das orbitale Knochengewebe trotz Größe der Geschwulst — im Falle von Kreiker „intakt", und in unserem Fall „vom Tumor (röntgenologisch) nicht infiltriert" war. Nach Extirpation der Geschwulst erwies sich der Bulbus bei Kreiker als „ein Rest, ein Stumpf des atrophierten Bulbus" und in unserem Fall — in vivo — „hängt der Bulbus mit der Geschwulst zusammen" und ist von ihm nur „die undurchsichtige und ulzerierte Hornhaut zu sehen".

Auf die Frage welche unter den verschiedenen histologischen Formen von Angiom der reticulären Struktur am nächsten steht, und welche unter diesen Formen die Neigung zu Entartung aufweisen, erhalten wir eine Antwort durch das Studium der von Renard, Offret, Graefe, Dupuytren, Birch-Hirschfeld, Villard, Delarne, Blanchi, Godtfredsen veröffentlichten Angiomfälle.

Obwohl die zwei Formen von Orbitalangiom, cavernosum und simplex, keine pathologischen Raritäten sind, ist dennoch das reticuläre Angiom noch eine sehr selten beschriebene pathologische Einheit. Das Angioma cavernosum enthält nach Renard und Offret mehrere unregelmäßige mit Endothel versehene Höhlen, deren dicke Scheidewände aus dichten Bindegewebsfasern und einzelnen Fibrocyten bestehen. Und gerade dadurch tritt die Bedeutung der Beziehung zwischen Angioma cavernosum und Reticulom hervor, daß die Scheidewände morphologisch zu den reticulären Zellen gehörende Sternzellen enthalten; außerdem befinden sich hier auch fächerförmig angeordnete elastische Fasern, wie auch reticuläre Fasern, die jedoch nur durch eine besondere Färbung (Laidlaw) gesucht und gefunden werden können. Wegen der Anwesenheit von reticulären Fasern und Zellen sprechen die Verfasser diesen Angiomen eine Art Prädisposition zur Bildung von Reticulomen, eine Art Reticulotropie zu, in dem sie betonen, daß „das reticuloendotheliale Gewebe den unerläßlichen Grund für alle vasculären Bildungen abgibt".

Vom Angioma cavernosum ist die zweite histologische Form, das „Angioma simplex" verschieden, welches, nach der Beschreibung von Villard, aus kleinen miteinander ähnlichen Gefäßhöhlen besteht, und dessen Capillaren eine embryonale Struktur mit dünnen Scheidewänden besitzt. Alles enthält sehr wenig Blut. Zwischen den Gefäßhöhlen entwickelt sich ein feines Binde- oder reticuläres Gewebe. Dieses Angiom weist ein kompaktes Aussehen auf.

Ein solches Angioma simplex ist schwer von einem Angioreticulom zu unterscheiden, mit welchem es durch die feine, zierliche reticuläre Schichte ähnlich ist. Vom histologischen Standpunkt aus steht ein solches reticulär gewordenes Angioma simplex unserem beschriebenen Fall am nächsten. Beide sind aus reticulären Elementen mit großer Potentialität aufgebaut.

Nach Renard und Offret stellen beim reticulärem Angioma die Gefäßhöhlen nur ein Anhangsgebilde des Tumors und nicht ein Hauptelement dar. „Das Angioreticulom ist ein Angioma cellulare mit angioplastischen Potential".

Was die Seltenheit dieser Tumoren betrifft, bemerkten diese Autoren im Jahre 1946, daß bis dahin äußerst selten solche Fälle beschrieben wurden und sie ein besonderes Interesse hervorrufen. Dies stimmt daher auch für unseren Fall.

Eine andere Charakteristik dieser Fälle ist die Tatsache, daß sie reticulo-endothelial abgeleitete Mischgeschwülste (Angiopolypome, Angiomyome, Hämangiome, Lymphangiome) sind.

Vom klinischen Standpunkt aus ist als wichtigste Frage die Benignität oder Malignität dieser Angioreticulome zu bezeichnen. Angebliche, in der Literatur verzeichnete Irrtümer, Eviscerationen der Orbita von gutartigen angiomatösen Tumoren, scheinen sich als Nichtirrtümer erwiesen zu haben, da die Entartung von Angioreticulomen sich nicht nur als möglich, sondern auch histologisch als eine Tatsache erwiesen haben. Ich weise auf die Fälle von Dupuytren einerseits und von Graefe andererseits hin.

Im Falle von Dupuytren erwies sich das orbitale Angioma cavernosum nach der Evisceration als zum Teil (krebsig) entartet und im Falle von Graefe hatte das aus der Augenhöhle eviszerierte Angioma cavernosum in einem Teil die dunkle Farbe eines entartetem Angioreticuloms. Die nachherige Entartung eines gutartigen Angioreticuloms ist in diesen zwei Fällen zweifellos möglich. Bedeutende Autoren wie Graefe und Dupuytren hätten ohne einen Verdacht auf Malignität die Augenhöhle nicht ausgeräumt. Es soll daher bei jedem Angiom der „reticuläre Zustand" und die Möglichkeit einer Entartung erwogen werden. Eine maligne Degeneration ist bei Angiomen eine tumoral-evolutive Möglichkeit, die „Möglichkeit einer sarkomatös-malignen Entwicklungsumwandlung".

Die Malignität der Angioreticulome, sowohl was das Übergreifen in die benachbarten Gewebe, als auch die Ausbreitung in den Gesamtorganismus (Metastasenbildung) betrifft, tritt erst längere Zeit nach ihrem Entstehen auf und ist viel geringer als die Bösartigkeit der Sarkome oder der malignen Epitheliome und Endotheliome.

Klinische Schlußfolgerung

Schnell fortschreitender Tumor bei einem 4jährigen Kind. In kurzer Zeit erreicht die Geschwulst eine ungewöhnliche Größe und weist einen Malignitätscharakter auf, der sich durch Kachexie der Patientin und schwere subjektive Beschwerden (Schmerzen, Schlaflosigkeit) kundgibt.

Durch seine Abgrenzung im vorderen Anteil der Augenhöhle, durch die Tatsache, daß er von der Peripherie ausging und den Fundus orbitae beinahe intakt ließ, weißt dieser Tumor nicht die Schwere auf, wie sie bei Augen- und Orbitalsarkomen im allgemeinen vorkommt.

Die Röntgenaufnahme bestätigt die vordere und nicht tiefgehende Lokalisation der Geschwulst, da die Gestalt des Keilbeins verhältnismäßig unverändert bleibt.

Die histologische Untersuchung erweist, daß es sich um einen in dieser Gegend sehr seltenen Tumor, und zwar: *ein orbitales Angioreticulom*

mit einer — wie ersichtlich — *viel geringeren Malignität als jene der Sarkome*, handelt.

Unser Fall erweist noch etwas: *nicht jeder Orbitaltumor mit schneller Entwicklung muß von Anfang an als maligen angesehen werden. Andererseits jedoch ist es notwendig, sofort, nachdem der Tumor festgestellt wurde.* um so mehr *chirurgisch einzugreifen*, als diese Tumorarten, die langsam wachsen, und sich dann in reifes Bindegewebe umwandeln, eine besondere Resistenz der Röntgenbestrahlung gegenüber aufweisen.

Zusammenfassung

Es handelt sich um einen, bei einem 4jährigen Kind in der linken Orbitalgegend aufgetretenen Tumor mit schnellster Entwicklung. Im Verlaufe von einem Jahr erreichte die Geschwulst ungewöhnliche Dimensionen und griff auch den Bulbus an, der eine ausgedehnte Ulceration in der Hornhautgegend aufwies.

Die Durchleuchtung erwies einen kompakten Tumor, der die Orbita überschritt. Der undurchsichtige Schatten besteht aus weichen Geweben, welche mehr die vorderen Teile der Wände und den äußeren, oberen Orbitalrand ergreifen. Die durch die Geschwulstmasse sichtbaren beiden Keilbeinflügel erscheinen ebenfalls als intakt. Die laterale Orbitalwand ist intensiv erodiert, und ebenso der vordere Teil der temporalen Wand der Augenhöhle, insbesondere das Jochbein.

Der nach Probeexcision erhaltene histopathologische Befund ergibt ein junges basophiles Gewebe, das kompakte Zonen bildet oder aus Strängen von dunklen Zellen besteht, welche voneinander durch nekrotische Zonen getrennt sind. Stellenweise subakute Entzündungen. Außerdem sind zahlreiche in der Tumormasse zerstreute, sehr erweiterte Blutgefäße, meistens mit eigenen Wänden, zu sehen. Die größeren haben Venolenstruktur, während die kleinen Gefäße ohne eigene Wände, die Neigung zeigen ein Endotheliom zu bilden.

Die Tumormasse weist außerdem zahlreiche kollagene Fasern sowie ein reiches Netz von reticulärem Gewebe auf, das verschieden große Maschen bildet. Die Reichhaltigkeit dieses Netzes erweist klar den reticulären Ursprung der Geschwulst.

Die beschriebene Struktur sowie die zahlreichen, einfach zusammengesetzten Blutgefäße berechtigen uns, die Diagnose auf Angioreticulom zu stellen.

Unser Fall weist ein besonderes klinisches Interesse auf: Nebst seiner Seltenheit, demonstriert er, daß die im allgemeinen für gutartige Tumoren gehaltenen Angioreticulome manchmal einen malignen Charakter annehmen können.

Die Entartung wird histopathologisch bestätigt durch sehr zahlreiche Mitosen, atypische Zellen, Basophilie, Infiltrationsprozeß, nekrotische Zonen.

Vom klinischen Standpunkt aus können die Malignitätssymptome folgendermaßen zusammengefaßt werden: ungewöhnliche Ausdehnung und schnelles Wachstum der Geschwulst, Kachexie des Patienten, sehr ausgesprochene subjektive Beschwerden (Schmerzen im Auge und Augenhöhle, Kopfschmerzen), endlich Auftreten des Tumors in einem sehr jungen Alter (in unserem Fall 4 Jahre).

Unserer Ansicht nach, wenn auch die Krankheit als ein benignes Angioreticulom begonnen hat, entartete dieses später durch Eingreifen von Schädlichkeiten, die wir noch nicht feststellen konnten.

Was die klinische Differentialdiagnose mit einem Gliom betrifft, kann als wertvolle Hilfe die Röntgenaufnahme dienen, welche beim Angioreticulom den Fundus orbitae in vivo als intakt, vom Tumor nicht durchdrungen zeigt.

Literatur

Adson, A., and W. Benedict: Hemangio-Endothelium of the orbit. Arch. Ophthal. (Chicago) **12**, No 16 (1934). — Bernard, Samuels: Some notes on orbital tumors. Arch. Ophthal. (Chicago) **7**, No 6 (1932). — Blanchi, G.: Su due casi di angioma cavernoso dell'orbita. Rass. ital. Ottal. **16**, 9—10 (1947). — Delarme, F., et G. Offret: Les tumeurs réticulaires malignes de l'orbire. Arch. Ophthal. (Paris) **173** (1947). — Francois, I., I. Kluyskens et M. Rabaey: Orbital Plasmocytoma. Ann. Oculist. (Paris) **10**, 729 (1949). — Forrest, A. W.: Intraorbital Tumors. Arch. Ophthal. (Chicago) **41**, 2, 198—232 (1949). — Gottfried, A.: Mitteilung über Hämangio-Endothelioma perivasculare der Orbita. Klin. Mbl. Augenheilk. **53**, 211 (1924). — Grino, A., and E. Billet: The diagnosis of orbital tumors by Angiography. Amer. J. Ophthal. **32**, 897—911 (1949). — Godtfredsen, E.: Studies on orbital tumors. Acta ophthal. (Kbh.) **25**, 3 (1947). — Kreiker, A.: Eine selten große gutartige Geschwulst der Augenhöhle. Klin. Mbl. Augenheilk. **70**, 371 (1923). — Lapersonne, F.: Tumeur mixte de l'orbite. Arch. Ophthal. (Paris) **40**, 449—457 (1923). — Marzio Di: Angioma cavernoso dell'orbita. Ann. Ottol. **52** (1923). — Niculescu, J., e G. Cordun: Sarcom orbital cu evoluție lentă. Spitalul **86**, Nr 7—8 (1948). — Reichling, H.: Mischtumor der Orbita. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **50**, 329 (1934). — Rumbauer, W.: Beiträge zur Klinik und Anatomie einiger seltener Tumoren des Auges und der Orbita. Klin. Mbl. Augenheilk. **64**, 790 (1920). — Renard, G., et G. Offret: Les angiomes de l'Orbite. Arch. Ophthal. (Paris) **6**, 284 (1946). — Schreck, E.: Zur Klinik und pathologischen Anatomie der Orbitaltumoren. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **52**, 99 (1938). — Sypkens, T. W.: Ein Fall von Zylindrom Orbitae mit karzinomatoser Entartung. Klin. Mbl. Augenheilk. **68**, 95 (1922). — Thiel, R.: Zur Diagnose von Gefäßanomalien und Geschwülsten in der Augenhöhle und der mittleren Schädelgrube. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **52**, 103 (1938). — Twelmeyer, O.: Ein Beitrag zu den primären Orbitaltumoren bindegewebigen Ursprungs. Klin. Mbl. Augenheilk. **70**, 360 (1923). — Williamson Noble, F.: Endothelioma of the Orbit. Brit. J. Ophthal. **7**, 222—231 (1923).

Professor Dr. N. Blatt, Universitäts-Augenklinik „Cantacuzino", Bukarest, Strada Caimatei 18

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 66—71 (1960)

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. G. Töndury)

Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Kayser-Fleischerschen Cornealringes

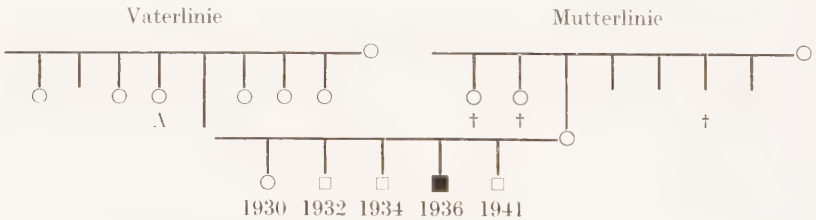
Von

K. Theiler und B. Cagianut

Mit 5 Textabbildungen

1956 haben wir in dieser Zeitschrift die Ergebnisse unserer Untersuchungen an 3 Fällen von Pigmentring der Cornea bei progressiver hepato-lentikulärer Degeneration mitgeteilt (Cagianut und Theiler). Silber als Grundlage des Hornhautpigmentes konnte durch den spektrographischen Nachweis dieses Edelmetalles, durch die quantitative Silber- und Kupferbestimmung und durch den Ausfall der histochemischen Reaktionen in einer befallenen Hornhaut sehr wahrscheinlich gemacht werden. Über einen vierten Fall möchten wir im folgenden berichten.

Der Knabe R. Sch. kam 1936 zur Welt[1]. In der Ahnentafel liegt keine Blutsverwandtschaft vor. Neurologische, neuro-muskuläre oder abdominelle Erkrankungen fehlen. Die Durchuntersuchung der Familienmitglieder zeigte keine Zeichen einer progressiven hepato-lentikulären Degeneration.



A = Idiotie; ■ = befallen.

Ahnentafel

Der Knabe entwickelte sich normal und war ein guter Schüler. Er litt zeitweise an Verdauungsstörungen. Mit 13 Jahren begann er beim Schreiben zu zittern. Später mußte er deswegen eine kaufmännische Lehre aufgeben. 1953 ließ er sich zur Vornahme einer operativen Korrektur eines fehlenden Descensus testis hospitalisieren, wobei man

[1] Die Krankengeschichte verdanken wir dem Entgegenkommen der Heil- und Pflegeanstalt Münsterlingen.

die Diagnose eines postencephalitischen Parkinsonismus stellte. Zwei Jahre später traten erstmals schwere psychische Störungen mit maniformen Verstimmungen und Depressionen auf. Ernsthafte Suicidversuche machten die Internierung in eine Heil- und Pflegeanstalt notwendig.

Neurologisch bestanden damals ausgesprochene extrapyramidale Störungen: Wackel- und Intentionstremor, Speichelfluß, mimische Starre, Spastizität der Muskulatur und ataktischer Gang. Die Sprache

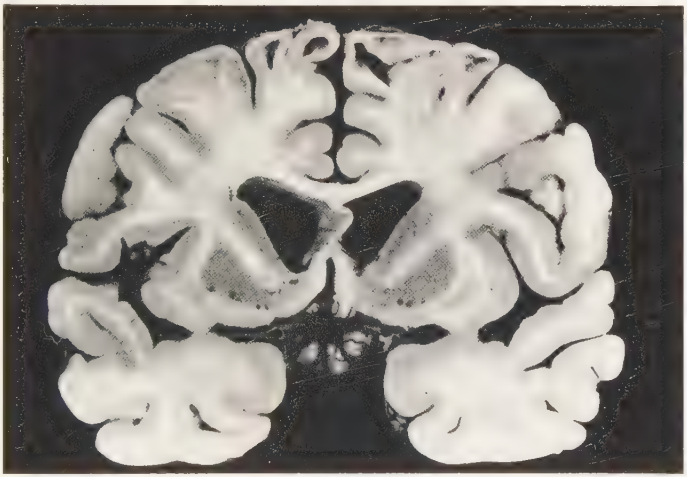


Abb. 1. Frontalschnitt durch das Gehirn. Markzungenerweichungen im Stirnhirn, Atrophie der Stammganglien

war verwaschen. Psychisch standen schwere Affektstörungen mit Wahnideen im Vordergrund. Eine Lumbalpunktion ergab normale Liquorverhältnisse, das EEG eine diffuse Hirnschädigung mit einem rechtsseitigen Herdbefund temporo-parietal.

Bei der internistischen Untersuchung fand man eine derbe, leicht vergrößerte Leber. Das Bilirubin im Blut betrug 1,06 mg-%, die Kephalin- und Takataprobe fielen negativ aus, die Senkungsreaktion war nicht erhöht. Eine Galaktosebelastung der Leber zeigte normale Werte. Hämoglobingehalt und Blutbild waren unauffällig. Eine Kupferbestimmung im Blut ergab 82 μg-%. Der Urin enthielt weder Eiweiß noch Zucker. Der Aminostickstoffgehalt betrug 54,3 mg-% d. h. 5,8% des Gesamt-Stickstoffgehaltes (936 mg-%), beide Nieren konzentrierten gut.

Eine augenärztliche Kontrolle bestätigte die Vermutungsdiagnose einer hepato-lentikulären Degeneration durch den Nachweis eines beidseitigen feinen, kaum 1 mm breiten, typischen Pigmentringes der Cornea an der Spaltlampe (Dr. Lüssy, Frauenfeld).

Außer einem leichten Konvergenzspasmus mit zeitweise auftretenden Doppelbildern und einem feinschlägigen vertikalen Nystagmus beim Blick nach oben war der übrige Augenbefund ohne Besonderheiten.

Mehrere BAL-Kuren brachten nur eine vorübergehende Besserung und unter zunehmendem Marasmus kam Patient im Alter von 22 Jahren ad exitum.

Aus dem Sektionsprotokoll entnehmen wir folgende Einzelheiten: *Gehirn:* Das Gehirn wog 1320 g[1].

Makroskopisch fanden sich im rindennahen Mark der I. und II. Stirnwindung beider Großhirnhemisphären und im Occipitalhirn große Erweichungsherde (Markzungenerweichung). Die Stammganglien waren stark verkleinert, das Ventrikelsystem leicht vergrößert (Abb. 1).

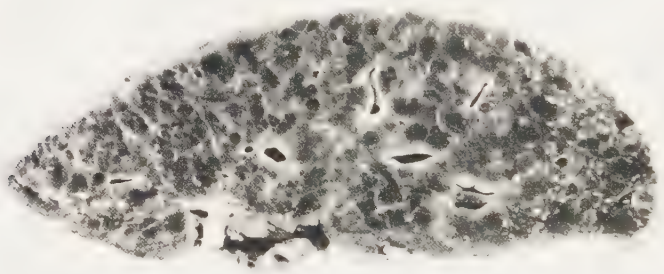


Abb. 2. Leberschnitt. Annuläre Cirrhose

Mikroskopisch konnten zahlreiche Alzheimer Gliazellen I und II in den Erweichungsherden, in den Stammganglien und im Kleinhirn sowie einzelne Opalskizellen im Thalamus und Kleinhirn nachgewiesen werden.

Leber. Die Leber wog 1210 g[2].

Auf dem Schnitt und histologisch lag eine fortgeschrittene annuläre Cirrhose mit kompensatorischer Wucherung der Gallengänge, venöser Stauung und zentroacinärer Atrophie vor (Abb. 2).

Eigene Untersuchungen

Beide Bulbi[3] wurden kurz nach Ableben des Patienten enukleiert, in Formol fixiert, in Paraffin eingeblockt und zur Hälfte in Schnittserien von etwa 10 μ zerlegt.

Makroskopisch ist eine Ringbildung am undurchsichtigen formalinfixierten Präparat nicht mit Sicherheit zu erkennen.

[1] Das Protokoll der Hirnsektion und die Aufnahmen von Hirn und Leber verdanken wir der Freundlichkeit von Herrn Prof. Dr. F. Lüthy, Direktor der Neurologischen Klinik der Universität Zürich.

[2] Die übrigen Sektionsbefunde stammen aus dem Pathologischen Institut des Kantonsspitals Zürich (Direktor Prof. E. Uehlinger).

[3] Für die Überlassung beider Bulbi sind wir dem histo-pathologischen Laboratorium der Universitäts-Augenklinik Zürich zu Dank verpflichtet.

Im ungefärbten Schnittpräparat hingegen erscheint das Pigment im Hellfeld als ein feingekörntes dunkles Band im hintern, dem Endothel zugewendeten, Abschnitt der Membrana descemeti (Abb. 3). Pigment findet sich nur in den peripherstenAnteilen der Cornea. Es ist durch einen homogenen hellgrünen Streifen von den Endothelzellen abgesetzt. Diese enthalten im Phasenkontrast kein Pigment.

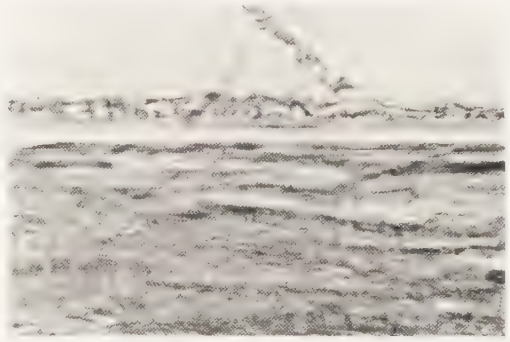


Abb. 3. Cornealring. Feine punktförmige Pigmenteinlagerung in der Descemeti. Ungefärbt, Hellfeld 300:1

Im entparaffinierten Schnitt in H_2O gibt das Pigment unter direkter Beobachtung mit den nachstehenden Reagentien folgende Reaktionen:

Reagens		Reaktion
Säuren:		
HNO_3	20%	Pigment wird aufgelöst
HNO_3	4%	Pigment wird nur spurweise aufgelöst
HCl	3% (in Alkohol)	Pigment wird nur langsam aufgehellt
Alkalien:		
NaOH	2,5%	Pigment wird kaum aufgehellt
KOH	1%	keine Reaktion
KCN	5%	Pigment schlagartig ausgelöscht
$Na_2S_2O_3$	10%	Pigment geringgradig aufgehellt

Diese Reaktionen entsprechen den Erfahrungen, die wir bei den früher mitgeteilten Fällen mit den gleichen Reagentien gesammelt hatten. Das Pigment erweist sich gegenüber starken Laugen und schwachen Säuren recht beständig, es löst sich dagegen in konz. Salpetersäure leicht. Bemerkenswert ist die schlagartige Reaktion mit Cyankali, eine Reaktion, die für Silbersalze typisch ist.

Wir haben auch dieses Mal den histochemischen Nachweis von Silber und Kupfer im Schnittpräparat versucht. Relativ einfach ist die Hämatoxylinfärbung nach Mallory und Parker. Das Verfahren ist allerdings nicht sehr spezifisch. Der Silbernachweis mit Rubeansäure unter Nachfärbung mit Rhodanin nach Okamoto u. Mitarb. gilt als spezifischere Methode. Während zweiwertiges Kupfer nur in neutraler Lösung

einen gefärbten Niederschlag gibt, reagieren einwertiges Kupfer und Silber in neutraler und saurer Lösung. Der Farbniederschlag kann durch Zusatz einer gesättigten Kaliumbromidlösung, die das Silber herauslöst, weiter differenziert werden.

Nach Anfärbung mit Mallorys Hämatoxylin erscheint die Gegend des Cornealringes intensiv blau (Abb. 4). Nach Behandlung der Schnitte mit Okamotos Reagens II nimmt das Pigment einen braunvioletten Farbton an (Abb. 5a), der durch die weitere Einwirkung von 1%iger Kaliumbromidlösung stark abgeschwächt wird, so daß daraus wohl auf das Vorliegen von Silber geschlossen werden darf (Abb. 5b).

Abb. 4. Cornealring. Anfärbung mit Mallorys Hämatoxylin. 400:1

Silber konnte auch spektrographisch in der Ringzone nachgewiesen werden, während es in normalen Hornhäuten fehlt. Teile der Ringzone wurden im Quarztiegel bei 1000° verascht und die Aschenrückstände spektrographiert. Die Ultraviolettspektren[1] zeigten die Linien der nachstehend verzeichneten Elemente in einer Intensitätsabstufung, die auf folgende relative Gehalte schließen läßt:

A. Hornhaut mit Pigmentring:	
Überwiegende Anteile:	Calcium, Magnesium
Untergeordnete Mengen:	Natrium, Strontium, Kupfer, Zink, Eisen
Spuren:	Silber
B. Normale Hornhaut (Kontrolle):	
Überwiegende Anteile:	Calcium, Magnesium
Untergeordnete Mengen:	Natrium, Strontium, Kupfer, Eisen
Spuren:	Zink

Die beiden Kupferlinien (Cu I 3247 Å, Cu II 3274 Å) waren in beiden Hornhäuten von der gleichen Intensität. Eine wesentliche Kupferspeicherung in der befallenen Cornea erscheint somit unwahrscheinlich.

Die Fixier- und Aufbewahrungsflüssigkeiten enthielten weder Silber noch Kupfer.

[1] Die spektrographischen Aufnahmen verdanken wir Herrn Dr. Preis von der EMPA.

Es war uns leider nicht möglich, weitere Organanalysen durchführen zu lassen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen legen den Schluß nahe, daß auch im beschriebenen Fall von hepato-lentikulärer Degeneration das Pigment des Kayser-Fleischerschen Cornealringes ein Schwermetall ist. Der spektrographische Silbernachweis in der Ringzone, das Verhalten des Pigmentes gegenüber den geprüften Lösungsmittel und der Ausfall der

Abb. 5a u. b. Cornealring. a Behandlung mit Okamoto Reagens II; b nach Einwirkung von 1% Kaliumbromid. 400:1

histo-chemischen Reaktionen sprechen mit großer Wahrscheinlichkeit für Silber. Wir können damit unsere früheren Befunde bestätigen und erneut zeigen, daß die Wilsonsche Krankheit mit einer Stoffwechselstörung verschiedener Schwermetalle verbunden ist.

Literatur

Cagianut, B., u. K. Theiler: Zur Kenntnis des Kayser-Fleischerschen Cornealringes. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **157**, 302—312 (1956).

Mallory, F. B., F. Parker jr., K. Okamoto, M. Utamura and T. Akagi: In D. Glick, Techniques of Histo- and Cytochemistry, S. 23—25. New York: Interscience Publishers 1949.

Dr. B. Cagianut, Zürich (Schweiz), Freiestr. 76

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 72–77 (1960)

Aus der I. Univ.-Augenklinik (Vorst.: Prof. Dr. A. Pillat) in Wien und der Augenabteilung des Paracelsus-Institutes, Bad Hall O. Ö. (Vorst.: Prof. Dr. A. Pillat)

Corticosteroidbestimmungen im Kammerwasser von Kaninchenaugen nach örtlicher und parenteraler Anwendung

Von

G. Papapanos und F. Trichtel

Die große Bedeutung des Cortison bei der Behandlung bestimmter entzündlicher Prozesse des Auges beim Menschen, findet ihren Niederschlag in den umfangreichen experimentellen Untersuchungen zur Klärung der Permeationsverhältnisse der Corticosteroide durch die Corneoskleralmembran bzw. Blutkammerwasserschranke in das Augeninnere von Leopold, Hamashige, Green, Weimar, de Berardinis u. a.

Bei Durchsicht der Literatur fällt jedoch auf, daß die mittels spektrometrischer, colorimetrischer und papierchromatographischer Methoden erzielten Ergebnisse ein sehr verschiedenes Resultat ergeben, so daß der Eindruck erweckt wird, daß keine der verwendeten Methoden restlos befriedigt. Messungsergebnisse können daher, worauf wir bereits in einer früheren Arbeit (Trichtel u. Papapanos) hingewiesen haben, nicht als absolute, sondern bestenfalls als Vergleichswerte betrachtet werden.

Da man annehmen darf, daß für die therapeutische Beeinflussung eines Augenleidens durch Cortison eine ausreichende Konzentration dieses Stoffes in den Augengeweben Vorbedingung ist, so haben wir uns die Aufgabe gestellt, durch Vergleichsmessungen den Corticosteroidgehalt im Kammerwasser nach Durchführung verschiedener örtlicher und parenteraler Anwendungsformen zu erfassen um hierdurch Hinweise über die Zweckmäßigkeit der einzelnen Behandlungsmethoden zu gewinnen.

Versuchsanordnung

Als Versuchstiere wurden 42 Kaninchen annähernd gleichen Alters und Gewichts verwendet. 200 Punktionen der Vorderkammer und Cortisonbestimmungen wurden durchgeführt. Das Intervall zwischen 2 Behandlungen bzw. Kammerpunktionen am selben Tier betrugen mindestens 10 Tage, nachdem wir uns durch orientierende Versuche überzeugt hatten, daß nach dieser Zeit bei keiner der von uns untersuchten Anwendungsarten, der Corticosteroidspiegel des Kammerwassers über der Norm lag. Wir glaubten uns daher berechtigt, ein und dasselbe Kaninchen bei völlig reizlosen Augen 2–3mal zu Versuchen brauchen zu dürfen. Das für unsere Untersuchungen benötigte Kammerwasser wurde durch Punktion der Vorderkammer mittels Amsler-Kanüle nach Novesin-Anaesthesie gewonnen, wobei nach den örtlichen Applikationen unmittelbar vor der Entnahme des Kammerwassers der

Bindehautsack mit Aqua destillata zur Verhinderung von Verunreinigungen gründlich gespült wurde. Die colorimetrischen Bestimmungen wurden mit Hilfe des von Mader und Buck modifizierten Tetrazolblau-Testes in der bereits früher beschriebenen Versuchsanordnung von Trichtel u. Papapanos durchgeführt.

I.

Die *örtliche* Cortisonanwendung am Auge erfolgte in Form von:

1. Tropfen. Indem eine 0,5%ige Suspension von Hydrocortisonacetat „Merck"[1] in den Bindehautsack durch 4 Std in einer Versuchsreihe alle 15 min, die zweite alle 30 min eingetropft wurde.

2. Durch Salbenapplikation. Mittels Tuberkulinspritze wurden durch 4 Std alle 15 bzw. 30 min 0,3 ml einer 1%igen Hydrocortisonacetat Augensalbe „Merck" in den Bindehautsack eingebracht und der Bulbus durch die geschlossenen Lider jedesmal 1 min massiert.

3. In der Form von Augenbad. Wobei eine Birkhäusersche Iontophoreseglasröhre auf das geöffnete Kaninchenauge aufgesetzt und 3 ml einer Hydrocortisonacetat Suspension „Merck" ohne vorangegangener Anaesthesie durch 10 bzw. durch 20 min in Berührung mit der Hornhaut gelassen wurde. Die Vorderkammer der Tiere wurde in 10 Fällen unmittelbar nach Beendigung des Bades, in weiteren 10 Fällen 4 Std nach dem Bad punktiert.

4. Durch Iontophorese. Auch hier wurde das Birkhäuser-Rohr mit 3 ml einer 1%igen Hydrocortisonacetat-Suspension beschickt, die Kohleelektrode als Kathode 7—8 mm oberhalb des Hornhautscheitels befestigt und der elektrische Strom bei 3 mA 10 bzw. 20 min durchgeschickt. Die Vorderkammerpunktion erfolgte in jeder Versuchsreihe von je 10 Tieren sofort nach Ende der Behandlung bzw. nach 4 Std.

5. Als subkonjunktivale Injektion. 0,2 bzw. 0,4 ml einer 2,5%igen Hydrocortisonacetat-Suspension wurde in Limbusnähe unter die Bindehaut injiziert und die Vorderkammer 4 Std später punktiert.

6. Als retrobulbäre Injektion von 0,2 bzw. 0,4 ml Hydrocortisonacetat-Suspension. Nach 4 Std erfolgte die Vorderkammerpunktion.

II.

Die *allgemeine* Anwendung des Cortison erfolgte in Form einer

1. Intraperitonealen Injektion. 1 bzw. 4 mg einer Suspension von 2,5%igem Hydrocortison-Acetat pro Kilogramm Tiergewicht.

2. Als intravenöse Injektion. 1 bzw. 4 mg Hydrocortisonacetat pro Kilogramm Tiergewicht wurden als 2,5%ige Suspension in die Ohrvene der Kaninchen injiziert.

Die Vorderkammerpunktion erfolgte nach beiden Injektionsarten nach 4 Std.

Ergebnis

Die Untersuchungsergebnisse sind in den Tabellen 1—3 zusammengefaßt. Bei jeder Anwendungsart wurden 10 colorimetrische Bestimmungen gemacht und das arithmetische Mittel dieser 10 Messungen in jeder Tabelle am rechten Rande wiedergegeben. Der Corticosteroidgehalt in der Vorderkammer wurde in γ-% ausgedrückt. Durch Gegen-

[1] Sämtliche von uns verwendeten Hydrocortisonpräparate wurden von der Fa. Merck bzw. von ihrer Vertretung in Österreich, der Chemosan-Union, in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

überstellung der Mittelwerte sollten Hinweise für die Zweckmäßigkeit der einzelnen Applikationsarten gewonnen werden.

Tabelle 1 zeigt den Corticosteroidgehalt im Kammerwasser nach Tropfen- und Salbenapplikation, nach subkonjunktivaler und retrobulbärer Injektion. Die Mittelwerte liegen wie aus der rechten senkrechten

Tabelle 1

Anwendungsform als	Cortisonwerte im Kammwasser in γ-%										Mittelwert
Tropfen											
Jede 15. min durch 4 Std . . .	710	680	890	780	940	690	720	880	790	930	801
Jede 30. min durch 4 Std . . .	740	630	870	900	870	730	640	850	900	840	797
Salben											
Jede 15. min durch 4 Std . . .	720	840	970	850	950	700	860	940	880	950	866
Jede 30. min durch 4 Std . . .	670	820	900	770	850	650	840	920	750	850	802
Subkonj. Injektion											
0,1 ml einer 2,5%igen Lösung	680	730	870	640	860	670	740	850	660	860	756
0,2 ml einer 2,5%igen Lösung	740	720	840	760	880	750	710	860	970	910	828
Retrobul. Injektion											
0,2 ml einer 2,5%igen Lösung	450	530	560	640	680	780	570	740	540	450	594
0,4 ml einer 2,5%igen Lösung	760	830	760	680	790	750	840	760	660	810	764

Kolonne ersichtlich ist, zwischen 594 und 866 γ-%, wobei der niedrigste Corticosteroidgehalt im Kammerwasser nach retrobulbärer Injektion von 0,2 ml Cortison, der höchste Corticosteroidspiegel nach wiederholter Salbenapplikation (alle 15 min durch 4 Std) ermittelt wurde. Da keine großen Unterschiede in den einzelnen Konzentrationen bestehen, kann keiner Anwendungsart der Vorzug gegeben werden.

In Tabelle 2 ist der Corticosteroidspiegel im Kammerwasser nach Augenbädern und nach Iontophoresebehandlungen angegeben. Nach einem Augenbad durch 20 min konnten Mittelwerte zwischen 924 und 983 γ-% ermittelt werden. In einem Fall konnte mit 1,05 mg-% erstmalig die mg-%-Grenze erreicht werden. Nach Iontophorese war der Cortisonspiegel in der Vorderkammer am höchsten, so daß hier bei den meisten Einzelversuchen die mg-%-Grenze überschritten wurde. So konnte nach Iontophoresebehandlung von 10 min Dauer und 3 mA, bei Punktion unmittelbar nach Versuchsende ein Corticosteroidspiegel im Kammerwasser von 1,04—1,47 mg-% bei Punktion 4 Std später von 0,94—1,43 mg-% gemessen werden. Nach Iontophorese von 20 min

Tabelle 2

Anwendungsform als	Cortisonwerte im Kammerwasser in γ-%										Mittelwert
Augenbad durch 10 min											
Punktion der VK nach Versuchsende	730	690	890	870	960	710	680	920	840	990	828
Punktion der VK nach 4 Std . . .	700	680	640	940	870	710	670	680	910	860	766
Augenbad durch 20 min											
Punktion der VK nach Versuchsende	920	970	1050	990	985	930	960	1040	940	1045	983
Punktion der VK nach 4 Std . . .	900	870	980	875	995	850	880	970	940	980	924
Iontophorese 3 mA, 10 min											
Punktion der VK nach Versuchsende	1040	1250	1420	1340	1470	1060	1240	1430	1340	1450	1304
Punktion der VK nach 4 Std . . .	950	1070	1430	1250	1290	940	1030	1430	1320	1270	1198
Iontophorese 3 mA, 20 min											
Punktion der VK nach Versuchsende	1560	1790	1650	1720	1680	1670	1750	1690	1730	1560	1690
Punktion der VK nach 4 Std . . .	1630	1740	1650	1680	1590	1610	1720	1690	1650	1620	1685

Dauer und 3 mA waren die Werte in der Vorderkammer wie zu erwarten noch bedeutend höher und betrugen bei Punktion sofort nach Versuchsende 1,56—1,79 nach 4 Std 1,59—1,74 mg-%.

In Tabelle 3 ist der Corticosteroidspiegel des Kammerwassers nach intraperitonealer und intravenöser Injektion angegeben. Es zeigt sich, daß nach Injektion relativ hoher Cortisonmengen von 1 bis zu 4 mg pro Kilogramm Körpergewicht die Werte in der Vorderkammer in allen Fällen niedriger sind als nach örtlicher Cortisonanwendung.

Tabelle 3

Anwendungsform als	Cortisonwerte im Kammerwasser in γ-%										Mittelwert
Intraperitoneale Injektion											
1 mg/kg Körpergewicht	560	320	290	430	570	540	340	310	410	570	434
4 mg/kg Körpergewicht	360	470	640	670	580	380	450	620	670	600	544
Intravenöse Injektion											
1 mg/kg Körpergewicht	360	430	590	640	550	370	420	590	620	570	514
4mg/kg Körpergewicht	460	490	750	640	620	470	480	710	630	670	592

Besprechung

Die in den 3 Tabellen verzeichneten Durchschnittswerte zeigen deutlich, daß der Corticosteroidspiegel bei örtlicher Verabreichung der Cortisonsuspension höher ist als nach allgemeiner Anwendung selbst hoher Cortisondosen.

Diese Befunde finden eine Parallele in denen jener Autoren, welche sich mit der Verteilung von Sulfonamiden und Antibiotica im Auge beschäftigten. Amsler u. Verrey, Saubermann, Schlossberger u. Weimershaus, Sorsby, Sorsby u. Ungar, Schlosshardt u. Adam.

Die Mittelwerte der Tabelle 1 und 2 lassen erkennen, daß bei Tieren die Iontophorese unter den örtlichen Arten der Anwendung den höchsten Corticosteroidspiegel im Kammerwasser ergibt.

Wenn man diese Verhältnisse beim Tier auch nicht direkt auf den Menschen übertragen darf, so scheinen doch die Untersuchungen von Berretini den gleichen Schluß guter Erfolge auch an Menschen zu gestatten.

Eine sehr geeignete Anwendung scheint auch das Augenbad zu sein, wonach wir einzelne Werte über der mg-%-Grenze beobachten konnten. Aber auch das wiederholte Einstreichen von Salbe bzw. Eintropfen einer Lösung in den Bindehautsack ermöglicht eine nicht unbedeutende Cortisonanreicherung.

Wie zu erwarten, waren die Werte nach subkonjunktivaler und retrobulbärer Injektion der Norm gegenüber deutlich erhöht, wobei sich aber bei unserer Versuchsanordnung diese Injektionen gegenüber den wiederholten Salben- bzw. Tropfenverabreichungen bezüglich Anreicherungsvermögens nicht wesentlich überlegen zeigten.

Sollten sich diese am Tier erhobenen Befunde auch am Menschen bestätigen, wird man eine allgemeine Cortisontherapie in der Augenheilkunde nur in besonderen Fällen anwenden, da bezüglich Anreicherung des zugeführten Wirkstoffes am Auge den Lokalbehandlungen der Vorrang eingeräumt werden müßte.

Zusammenfassung

Nachdem in einer früheren Arbeit (Trichtel u. Papapanos) der normale Corticosteroidspiegel im Kammerwasser des Kaninchens mit Hilfe des nach Mader u. Buck modifizierten Tetrazolblautestes im Durchschnitt mit 341 γ-% ermittelt wurde, schien es von Interesse den Corticosteroidspiegel in der Vorderkammer nach verschiedenen lokalen und allgemeinen Anwendungsarten zu untersuchen. Es ließ sich nachweisen, daß sowohl durch Tropfen- und Salbenapplikation, durch Augenbäder, Iontophorese, subkonjunktivale, retrobulbäre, intravenöse und intraperitoneale Injektion einer wäßrigen Suspension von Hydrocortisonacetat möglich ist den Corticosteroidgehalt des Kammerwassers beim Kaninchen bis gegen und sogar über die mg-%-Grenze zu erhöhen. Die

höchsten Werte konnten durch Iontophorese und Augenbäder erzielt werden. Bei Tropfen- und Salbenapplikation wurden höhere Konzentrationen als nach subkonjunktivaler bzw. retrobulbärer Injektion erreicht.

Literatur

Amsler, M., u. F. Verrey: Les injections de pénicilline et d'adrénaline dans la chambre antérieure. Ophthalmologica (Basel) **243**, 117 (1949).

Berardinis, E. de, and G. Bonavolonta: Experimental researches on the passage of cortisone and tis concentration in the aqueous and vitreous. Rass. ital. Ottal. **22**, 159–167 (1953).

Berrettini, G. L.: Iontophorese mit Cortison in der Ophthalmologie. Arch. bras. Oftal. **16**, 141 (1753).

Green, H., and I. H. Leopold: Investigation of corticosteroids in aqueous humor of normal rabbit eyes. Amer. J. Ophthal. **38**, 101 (1954).

Green, H., J. L. Sawyer and I. H. Leopold: Investigation of corticosteroid in the aqueous humor of normal animal eyes. Amer. J. Ophthal. **39**, 871 (1955).

Hamashigi Shinichi, B. S., and A. Potts: The penetration of cortisone and hydrocortisone into the ocular structures. Amer. J. Ophthal. **40**, 211 (1955).

King, J. A., and J. R. Weimer: Experimental and clinical studies: Meticorten prednisone) and meticortelone (prednisolone) in opthalmology. Arch. Ophthal. (Chicago) **54**, 46 (1955).

Leopold, I. H., and F. R. Maylath: Intraocular penetration of cortisone and its effectiveness against experimental corneal burns. Arch. Ophthal. (Chicago) **48**, 115 (1952).

Leopold, I. H., and F. R. Maylath: Corticoid determination of the aqueous humor after repeated paracenteses. Amer. J. Ophthal. **35**, 932 (1952).

Leopold, I. H., J. L. Sawyer and H. Green: Intraocular penetration of locally applied steroids. A.M.A. Arch. Ophthal. **54**, 916 (1955).

Mader, W. J., and R. Buck: Colometric determination of cortisone and related ketol. steroids. Analyt. Chem. **24**, 66 (1952).

Montanari, L., and G. Lepri: Presence of corticoids in the aqueous humor of first and second extraction. Rass. ital. Ottal. **22**, 305 (1953).

Saubermann, G.: Untersuchungen über das Eindringen antibiotischer Substanzen in Kammerwasser und Glaskörper des menschlichen Auges. Ophthalmologica (Basel) **46** (1956).

Schlossberger, H., u. W. Weimershaus: Die Antibiotica unter besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendung in der Augenheilkunde. Klin. Mbl. Augenheilk. **115**, 577—587 (1949).

Schlosshardt, H., u. W. Adam: Experimentelle Untersuchungen über den Penicillingehalt des Kammerwassers bei i. m., i. v. und lokaler Penicillinanwendung. Klin. Mbl. Augenheilk. **113**, 333 (1948).

Sorsby, A.: The scope of antibiotics and chemotherapeutic in ophthalmology. Experimental considerations. Trans. ophthal. Soc. U.K. **73**, 161—176 (1953).

Sorsby, A., and J. Ungar: Distribution of penicillin in the eye after subconjunctival injection. Brit. J. Ophthal. **31**, 517 (1947).

Trichtel, F., u. G. Papapanos: Vergleichende Corticosteroidbestimmungen im Kammerwasser verschiedener Säugetiere. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. (im Druck).

Weimar, W. L., and I. H. Leopold: Intraocular of penetration local hydrocortisone and cortisone. Arch. Ophthal. (Chicago) **52**, 769 (1954).

Dr. G. Papapanos, I. Universitäts-Augenklinik, Wien IX, Spitalgasse 4, Österreich

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 78—96 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Bern (Direktor: Prof. H. Goldmann)

Eine neue Meßmethode des Rigiditätskoeffizienten

Von

Wolfgang Kruse

Mit 8 Textabbildungen

Einleitung

Ende des vorigen Jahrhunderts wurden im Rahmen von Studien über die Blutzirkulation des Auges erstmals Aussagen über Elastizität und Spannung der Bulbushüllen gemacht. Donders[6], Memorski[29] und Berthold[4] erklärten die Sklera für nahezu starr. Leber[25] und Stellwag v. Carion[41] hingegen stellten eine gewisse Elastizität fest. Weber[45] veröffentlichte als erster 1877 experimentelle Ergebnisse, die jedoch so uneinheitlich waren, daß er sich in bezug auf Größe und Art der Elastizität der Sklera nicht festlegte, sondern lediglich auf das Bestehen der Elastizität der Augapfelwandungen.

Bis heute haben die Bemühungen um Klärung der Elastizitäts- und Spannungsverhältnisse der Bulbushüllen nicht mehr aufgehört. In den letzten Jahren wiesen Weekers et al.[46] und Lavergne et al.[24] in ihren Arbeiten über die Grenzen des physiologischen Augendrucks bzw. über die neuen Erkenntnisse der Tonometrie mit besonderem Nachdruck auf dieses Problem hin. Goldmann und Schmidt[16] sowie Moses und Becker[30], Stepanik[42] und Leydhecker[26] zeigten die Wichtigkeit der genauen Bestimmung der Sklerarigidität für Tonographie: Ist doch zur Errechung des Grantschen Koeffizienten C für die tonographische Ausflußgröße der Rigiditätskoeffizient äußerst wichtig.

Schultén[40], Koster[19], Clark[5] und Ridley[36] fanden bei ihren Untersuchungen an Kaninchen- oder Schweineaugen eine Abnahme der Elastizität mit der intraocularen Drucksteigerung. Auch Schiötz[37] streifte bei seinen Untersuchungen über die Tonometrie die Frage und kam zu ähnlichen Resultaten.

Vogelsang[43, 44] sah die Schwierigkeit einer genauen Aussage über die Elastizitätsverhältnisse der Bulbushüllen in der Tatsache, daß sie nicht aus einem einheitlichen Material bestehen und deshalb die physikalischen Gesetze der Elastizität nicht ohne weiteres anwendbar sind.

1937 schuf Friedenwald[8] mit dem Rigiditätskoeffizienten die erste mathematische Größe für das physikalische Verhalten der Sklera. Gestützt auf die Arbeiten von Clark, Koster, Ridley und Schultén entwickelte er die Formel für den Rigiditätskoeffizienten der Sklera:

$$K = \frac{\log \frac{P_t}{P_0}}{V_c} \qquad (1)$$

In dieser Formel bedeutet K den Rigiditätskoeffizienten, P_0 den intraocularen Druck vor Beginn der Messung, P_t den Druck während der Messung bei aufgesetztem Tonometer, V_c die durch das Aufsetzen des Tonometers verursachte Volumensverdrängung. Er definierte die Rigidität als eine zur Elastizität in einem umgekehrten Verhältnis stehende und für das einzelne Auge konstante Größe. An Hand seiner Formel errechnete er als mittleren Rigiditätskoeffizienten $K = 0{,}0215$. Diesen Wert benutzte er zur Berechnung der verschiedenen Eichtabellen für Schiötz-Tonometer, auch der letzten und bisher genauesten Tabelle von 1955[9, 10] (Kronfeld[20, 21]). Der Rigiditätskoeffizient ist nach Friedenwald eine Konstante, unabhängig von der Höhe des intraocularen Drucks, jedoch nur bei einem einzelnen Auge, nicht für beide Augen eines Individuums oder Augen derselben oder verschiedener Arten von Lebewesen. Diese Auffassung vertritt er auch noch in seinen letzten Arbeiten über die Eichung des Schiötz-Tonometers.

Beobachtungen anderer Autoren widersprechen aber dieser Ansicht. Perkins und Gloster[31, 32] fanden bei ihren Versuchen an Tieraugen eine Vergrößerung des Rigiditätskoeffizienten mit steigendem Druck. Sie konnten dasselbe kürzlich auch an enukleierten menschlichen Augen nachweisen[11, 12]. McBain[1], McDonald[27], sowie Prijot[34] beobachteten Kleinerwerden des Koeffizienten bei intraocularer Drucksteigerung. Macri et al.[28] stellten bei steigendem Druck zwischen den Grenzwerten 15 und 30 mm Hg eine Zunahme, bei weiterer Drucksteigerung eine Abnahme des Rigiditätskoeffizienten fest. Kronfeld[22] führte diese widersprechenden Ergebnisse auf die unterschiedliche Versuchsanordnung zurück. Die Auffassungen darüber, ob der Rigiditätskoeffizient dadurch grundlegend beeinflußt wird, daß die Messungen an lebenden, enukleierten oder toten Augen in situ durchgeführt werden, gehen zum Teil weit auseinander. So weist Kronfeld[22] besonders auf die deutliche Rigiditätsänderung mit zunehmender Zeitspanne zwischen Enucleation und Messung hin. Grant und Trotter[18] hingegen konnte diesen Einfluß nicht nachweisen. Daß aber schon mäßige Änderungen der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Augenhullen oder Durchblutungsvariationen den Rigiditätskoeffizienten beeinflussen, geht daraus hervor, daß Goldmann[14] und Lavergne[23] eine deutliche Verringerung der Rigidität nach einigen Augenoperationen beobachteten, was von Draeger[7] bestätigt wurde.

Der durchschnittliche Wert des Rigiditätskoeffizienten wurde seit Friedenwald immer wieder mit verschiedenen Methoden bestimmt, meist mit Hilfe der oben angeführten Formel von Friedenwald (Tabelle 1). Er selber gab folgende Methode zur Bestimmung des Rigiditätskoeffizienten an[8]: Er benutzte das Schiötz-Tonometer mit zwei verschiedenen Gewichten und bestimmte die Steilheit der Geraden, die die beiden Punkte auf den beiden den Gewichten zugehörigen Kurven

Tabelle I. *Der durchschnittliche Rigiditätskoeffizient verschiedener Autoren mit unterschiedlichen Meßmethoden gemessen*

Sch × Sch (mittels zweier Gewichte des Schiötz-Tonometers, die am Fuß angegeben sind), Appl × Sch (mittels Applanations- und Schiötz-Tonometers), Appl × Appl (mittels verschiedener Prismen des Applanationstonometers). Die Werte der ersten 3 Autoren wurden an enukleierten, die anderen an lebenden menschlichen Augen bestimmt

Autor	Bestimmungsmethode	Anzahl der Augen	Rigiditätskoeffizient
GRANT		29	0,0163
PRIJOT		10	0,0150
GLOSTER und PERKINS		11	0,0180
FRIEDENWALD	$Sch_{5{\cdot}5} \times Sch_{10{\cdot}0}$	500	0,0215
LAVERGNE et al.	$Sch_{5{\cdot}5} \times Sch_{10{\cdot}0}$	239	0,0246
LEYDHECKER	$Sch_{5{\cdot}5} \times Sch_{10{\cdot}0}$	1497	0,0240
SCHMIDT	$Sch_{5{\cdot}5} \times Sch_{10{\cdot}0}$	52	0,0225
GOLDMANN und SCHMIDT	$Appl \times Sch_{5{\cdot}5}$	52	0,0203
SCHMIDT	$Appl \times Sch_{7{\cdot}5}$	52	0,0205
Verfasser	$Appl \times Sch_{7{\cdot}5}$	70	0,0212
Verfasser	Appl × Appl	70	0,0224

des Nomogramms des Schiötz-Tonometers miteinander verbindet. Während PRIJOT[31] einen wesentlich niedrigeren Rigiditätskoeffizienten von $K = 0{,}0150$ als Durchschnittswert errechnete, erhielten WEEKERS et al.[46] einen deutlich höheren von $K = 0{,}0246$. Um eine größere Differenz zwischen den verdrängten Volumina bei Tensionsmessungen und damit genauere Meßwerte zu erhalten, benützte SCHMIDT[38] für die erste Messung das Applanationstonometer, für die zweite das Schiötz-Tonometer. GOLDMANN und SCHMIDT[17] errechneten nach dieser Methode den mittleren Rigiditätskoeffizienten mit $K = 0{,}0203$. Sie benutzten ein Schiötz-Tonometer mit dem 5,5 g-Gewicht. Mit dem 7,5 g-Gewicht fand SCHMIDT[17] $K = 0{,}0205$.

In neuester Zeit lehnt MCBAIN[2] in seinen Arbeiten über die Tonometereichung die Formel nach FRIEDENWALD zur Berechnung des Rigiditätskoeffizienten ab. Nach seiner Auffassung bleibt der Rigiditätskoeffizient bei intraocularen Druckänderungen keineswegs konstant, wie es FRIEDENWALD für seine Gleichung forderte. Die Rigidität verändert sich vielmehr bei Druckschwankungen nach bestimmten Regeln. MCBAIN[2] entwickelte eine neue Formel:

$$E = M \left(\frac{P_2^{0{,}35} - P_1^{0{,}35}}{V_c} \right), \qquad (2)$$

wobei E einen konstanten „Rigiditätskoeffizienten" darstellt, M den Umrechnungsfaktor für die Umrechnung der 10er Logarithmen in natürliche Logarithmen, P_2 den höheren, P_1 den niedrigeren Druck und V_c die Differenz der beiden durch das Aufsetzen des Tonometers verdrängten Volumina. Um mit dieser Gleichung noch genauere Resultate

zu erhalten, bedürfte es nach McBain der Überprüfung bzw. Korrektur der Werte für das verdrängte Volumen. Eine neue Eichtabelle für Schiötz-Tonometer, der Berechnungen mit dieser neuen Rigiditätsgleichung zugrunde liegen, wurde bereits veröffentlicht[2], die zugehörigen Werte der Volumensverdrängung hingegen noch nicht.

Die Druck- und Volumenswerte der Eichtabellen für das Schiötz-Tonometer unterlagen seit den Angaben von Schiötz[37] immer neuen Änderungen und konnten bisher keineswegs endgültig präzisiert werden. Es galt daher eine Methode zu entwickeln, die die Rigiditätsmessung am lebenden Auge von den Druck- und Volumenswerten der Schiötz-Tonometer-Eichtabellen unabhängig machte.

Aufgabe

Analog zu den Rigiditätsmessungen mit dem Schiötz-Tonometer unter Verwendung verschiedener Gewichte wollen wir den Rigiditätswert allein mit dem Applanationstonometer bestimmen, indem wir am lebenden Auge Messungen mit Stempeln mit verschieden großer Abplattungsfläche vornehmen. Beim Schiötz-Tonometer wird der Rigiditätskoeffizient aus der Eindellungstiefe der Cornea unter verschiedener Belastung errechnet, bei der Applanationstonometrie jedoch aus der Kraft, die notwendig ist, die Bowmansche Membran auf verschieden große Flächen abzuplatten. Der Vorteil unserer Methode liegt darin, daß wir von den von McBain[1] beanstandeten Werten der Volumensverdrängung unabhängig werden und die Rigiditätskurve über mehr als 2 Punkte am lebenden Auge verfolgen können. Ausgehend vom normalen und einem experimentell erniedrigten Druckniveau werden an jedem Auge Messungen mit drei verschiedenen Prismen ausgeführt. Anhand dieser 6 Meßwerte soll die Gültigkeit der Rigiditätsformel von Friedenwald (Gl. 1) am lebenden Auge geprüft werden.

Methode

Da es bei unserer Arbeit nicht allein um die Bestimmung des durchschnittlichen Rigiditätskoeffizienten geht, sondern vornehmlich um die Kontrolle der Rigiditätsgleichung bei verschiedenen Drucklagen, haben wir für unsere Untersuchungen nur solche Patienten gewählt, die während der Applanationstonometrie die Augen selbständig offenhalten konnten. Bei den meisten dieser Patienten konnten wir beide Augen nacheinander messen. Es wurden keine Patienten mit Krankheiten der Cornea oder Sklera gemessen. Ebenso wurden Entzündungen der Uvea von den Untersuchungen ausgeschlossen, nicht hingegen beginnende Katarakte und sklerotische Fundusveränderungen. Außerdem wurden nur Patienten gemessen, deren Brechungsfehler $+2{,}0$ dptr Hyperopie oder $-1{,}0$ dptr Myopie nicht überstieg und die keinen höheren Astigmatismus als 1,5 dptr aufwiesen. Der zuerst gemessene intraoculare Druck durfte nicht höher als 21 mm Hg und nicht tiefer als 10 mm Hg sein. Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 20 und 70 Jahren, in den meisten Fällen jedoch zwischen 45 und 60 Jahren. Sämtliche

Messungen werden am sitzenden Patienten ausgeführt, um äußere Reize auszuschalten in einem abgelegenen Raum.

Wir benützen Applanationstonometer und Schiötz-Tonometer nach Goldmann[13, 19] der Firma Haag-Streit. Die verwendeten Applanationsprismen haben einen Applanationsflächendurchmesser von 3,06 mm, 6,0 mm und 7,0 mm. Für die größeren Prismen von 6,0 mm und 7,0 mm werden Zusatzgewichte benützt, die am Drehpunkt des Applanationshebels aufgesteckt werden. Das Schiötz-Tonometer entspricht den amerikanischen Eichvorschriften (s. Schmidt[39]).

Vor der Tonometrie messen wir den Hornhautkrümmungsradius mit dem Ophthalmometer nach Javal-Schiötz (Firma Haag-Streit). Anschließend anaesthesieren wir die Corneaoberfläche mit insgesamt 4 etwa alle 15 sec gegebenen Tropfen Novesin (Wander) 4‰. Die Tränenflüssigkeit wird angefärbt mit einem etwa 5 mm breiten, mit 5%iger Fluoresceinlösung getränkten, anschließend getrockneten und sterilisierten Papierstreifchen, das mindestens 1 min lang in den Conjunctivalsack eingebracht wird.

Bei der Applanationstonometrie wird für den einzelnen Wert der Druck 3mal abgelesen. Das Prisma bleibt hierbei mit der Corneaoberfläche in Berührung, einzig die Stellung der Halbkreise zueinander wird durch Drehen der Skalenschraube vor jeder Ablesung verändert. Der Mittelwert aus jeweils 3 Ablesungen stellt demnach die gemessene Tension dar. Mit dem Schiötz-Tonometer wird nach bequemer Lagerung des Kopfes des sitzenden Patienten bei möglichst ungezwungenem Blick nach oben gemessen. Die Lider werden vom Untersucher gespreizt und das Schiötz-Tonometer für eine Zeit von 2—3 Zeigerausschlägen auf das Auge aufgesetzt. Danach fordern wir den Patienten auf, die Augen kurz zu schließen, und die Messung wird wiederholt. Wir legen bei beiden Meßarten ganz besonderen Wert auf eine bequeme Stellung des Patienten.

Wir bestimmen zuerst den Augendruck mit dem Applanationstonometer unter Verwendung des üblichen Prismas (3,06 mm), dann folgen die 2 Messungen mit dem Schiötz-Tonometer. Direkt anschließend wird die applanationstonometrische Meßreihe mit verschiedenen Prismengrößen durchgeführt, wobei wir mit dem kleinsten Prisma (3,06 mm) beginnen. Für die Berechnung des Rigiditätskoeffizienten wird der Mittelwert aus den beiden Ablesungen des Schiötz-Tonometers und der Mittelwert aus den 3 diesen vorhergehenden und den 3 nachfolgenden Messungen mit dem kleinen Applanationsprisma (3,06 mm) benutzt. Der Umrechnung des Zeigerausschlags des Schiötz-Tonometers in Druckwerte liegt die Tabelle von Friedenwald aus dem Jahre 1955 zugrunde.

Für die ganze applanationstonometrische Meßreihe bleibt der Patient unbewegt am Applanationstonometer. Er hält seine Augen während der einzelnen Messungen selbständig offen, schließt sie jedoch in den Zwischenzeiten, in denen die Prismen gewechselt werden, um eine Austrocknung der Cornea zu vermeiden. Wir applanieren ohne Unterbrechung mit den verschiedenen Prismen: in der Reihenfolge 3,06—6,0—3,06—7,0—3,06 mm. Diese letzte Meßreihe wird wiederholt, nachdem mit einem Müllerschen Dynamometer durch das Lid hindurch während 3—5 min ein Druck von 41 g auf die Hornhaut ausgeübt, somit Flüssigkeit aus dem Auge verdrängt und der intraoculare Druck gesenkt wird. Damit der Druck sicher auf die Cornea ausgeübt wird, öffnet der Patient das andere Auge und schaut ständig geradeaus. Anschließend wird die Tränenflüssigkeit nochmals mit 1 Tropfen fluoresceinhaltiger Novesin-Lösung angefärbt. Der Tropfen wird mit dem Prisma in das Auge eingebracht, das Prisma vor der Messung wieder getrocknet, wie auch nach jeder Einzelmessung die Abplattungsfläche des Prismas mit 1‰iger Merfenlösung gereinigt und mit Watte abgetrocknet wird.

Bei den Messungen mit den Applanationsprismen 6,0 mm und 7,0 mm wird zusätzlich die für Einzelmessung, d. h. die 3 Ablesungen benötigte Zeit mit der Stoppuhr gemessen.

Auswertung

Der Rigiditätskoeffizient läßt sich mit der von FRIEDENWALD[8] angegebenen Formel

$$K \cdot V_c = \log \frac{P_t}{P_o} \tag{1a}$$

errechnen. Schreiben wir die Formel

$$K = \frac{\log \frac{P_{t_1}}{P_{t_2}}}{V_1 - V_2} \tag{1b}$$

dann ist P_{t1} der mit dem Schiötz-Tonometer, P_{t2} der mit dem Applanationstonometer gemessene Druck; V_1 das vom Schiötz-Tonometer, V_2 das vom Applanationstonometer verdrängte Volumen. Das letztere ist für die verschiedenen Druckwerte und Hornhautkrümmungsradien bei Messungen mit dem Prisma 3,06 mm nahezu konstant und beträgt nach GOLDMANN und SCHMIDT[17] $V_2 = 0{,}044$ mm³.

Die auf der Skalenscheibe des Applanationstonometers abgelesenen Werte geben jene Kraft in Gramm an, die aufgewendet werden muß, um die Bowmansche Membran zur Abplattung zu bringen. Für den intraocularen Druck P bei gegebener Abplattungsfläche F und der von außen aufgewendeten Kraft G gilt die Formel

$$P = \frac{G}{F} \cdot \tag{3}$$

Die Fläche F ist durch den Prismendurchmesser 2r gegeben. Für die Maßeinheit (1 g) der zur Abplattung von außen aufzuwendenden Kraft lautet die Formel zur Berechnung des Druckes in mm Hg:

$$P = \frac{1}{\pi r^2 \cdot 1.35} \tag{3a}$$

spezifisches Gewicht von Quecksilber = 1,35). Setzt man in der Formel für r die halben Durchmesserwerte der einzelnen Prismenabplattungsflächen ein, so erhält man für jedes verwendete Prisma den Faktor, der multipliziert mit dem abgelesenen Grammwert den Druck in mm Hg angibt. Er beträgt für das Prisma 3,06 mm 10, für das Prisma 6,0 mm 2,62 und für das Prisma 7,0 mm 1,925.

Während MOSES und TARKKANEN[31] bei Vergrößerung der Abplattungsfläche keine stete Zunahme der Differenz zwischen applanationstonometrisch und manometrisch gemessenem Druck (ΔP) feststellen konnten, fanden GOLDMANN und SCHMIDT[17] eine geradlinig zunehmende Druckdifferenz proportional zur Vergrößerung der Abplattungsfläche von 3,0—5,0 mm Durchmesser. Nach mündlicher Mitteilung der Autoren verliert sich bei weiterer Vergrößerung die lineare Beziehung. Es kommt zu einer sich abflachenden Kurve. Bei der Applanation größerer Hornhautoberflächen hat also die von außen wirkende Kraft nicht allein den intraocularen Druck, sondern noch weitere Kräfte auszugleichen. GOLDMANN und SCHMIDT begründeten dies damit, daß bei einer Abplattungsfläche mit größerem Durchmesser als 3,0 mm die elastischen Kräfte der Cornea bei Knickung größer werden als der Krümmungsdruck, der um die abgeplattete Fläche angesammelten Flüssigkeit.

Werden direkt nach einer fistulierenden Operation, z. B. nach PRECIOSI (intraocularer Druck: $P_0 = 0$), applanationstonometrische Messungen vorgenommen, so bekommt man mit dem Prisma 3,06 mm Werte unter 0,35 mm Hg, nach mündlicher Mitteilung von GOLDMANN und SCHMIDT mit dem Prisma 6,0 mm Werte um 2,7 mm Hg und mit dem Prisma 7,0 mm Durchmesser solche um 3,0 mm Hg. Der Wert für das Prisma 3,06 mm ist zu vernachlässigen. Die entsprechenden Werte der anderen Prismen müssen jedoch von den vorher berechneten intraocularen Druckwerten in mm Hg (s. oben) abgezogen werden, um den genauen P_t-Wert zu erhalten.

Da man ohne wesentlichen Fehler annehmen darf, daß die Applanationstonometrie mit dem Prisma 3,06 mm den intraocularen Druck P_0 anzeigt, beginnen wir jede Meßreihe mit diesem Prisma und wiederholen die Messung mit demselben

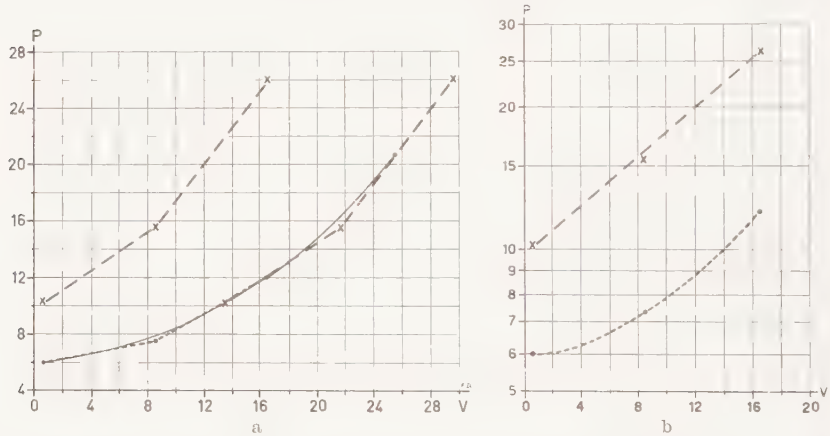


Abb. 1. a Kurven der Druckwerte *vor* (— — —) und *nach* (- - - -) dem Bulbusdruck. Parallelverschiebung der oberen Kurve. Mittelkurve (durchgezogen) aller Druckwerte. Abszisse Volumen, Ordinate Druck; b Einzelkurven *vor* (— — —) und *nach* (- - - -) dem Bulbusdruck aus a auf halblogarithmisches Papier übertragen

Prisma nach jeder anderen Messung. Damit wird ein anfälliger Abfall des intraocularen Drucks genau registriert, der durch die Applanation mit den größeren Prismen verursacht würde. In jeder Applanationsmeßreihe haben wir 3 Meßreihen mit dem Prisma 3,06 mm. Ein erster Mittelwert aus der 1. und 2. Messung, zwischen denen zeitlich die Messung mit dem Prisma 6,0 mm liegt, dient als Ausgangswert; der 2. Mittelwert, berechnet aus der 2. und 3. Messung, zwischen denen die Messung mit dem Prisma 7,0 mm liegt, kann nun gleich oder niedriger sein als der erste. In diesem Falle müssen wir, um einen gleichen Ausgangspunkt für die Meßwerte aller 3 Prismen zu haben, den Druckwert für das größte Prisma (7,0 mm) nach einer einfachen Verhältnisformel auf den 1. Mittelwert zurückführen (gültig für kleine Unterschiede):

$$\frac{P'_{3.06}}{P''_{3.06}} = \frac{x}{P_{7.0}}, \tag{4}$$

d. h. $P'_{3.06}$ ist der erste, $P''_{3.06}$ der zweite aus den 3 Messungen mit dem Prisma 3,06 mm errechnete Mittelwert; $P_{7,0}$ der mit dem Prisma 7,0 mm gemessene Druck. So erhalten wir 3 Werte $P'_{3.06}$, $P_{6,0}$ und x, die miteinander vergleichbar sind. Von jedem Auge erhalten wir demnach zweimal 3 Druckwerte jeweils ausgehend von einem höheren und einem durch Bulbusdruck erniedrigten P_0-Wert.

Setzt man die Druckwerte der einzelnen Prismen in Beziehung zu den von ihnen verdrängten Volumina, indem man die Volumina auf der Abszisse und die Drucke auf der Ordinate aufzeichnet und die Meßpunkte untereinander verbindet, so erhält man zwei untereinanderliegende Kurven, da in beiden Meßreihen das verdrängte Volumen für das gleiche Prisma gleichbleibt (Abb. 1a). Das verdrängte Volumen ist abhängig von der Größe der Abplattungsfläche sowie vom Krümmungsradius der Hornhaut. Wir entnehmen die Werte einer in der hiesigen Klinik errechneten Tabelle. Die obere Kurve verbindet die Werte vor, die untere jene nach dem Druck auf den Bulbus mit Hilfe des Dynamometers. Verschiebt man die obere Kurve parallel in Richtung der Abszisse, bis sich die beiden Kurvenstücke so kreuzen, daß in der kreuzenden Partie, die Kurvenstücke gleich weit links und rechts der Überkreuzungsstelle liegen (was dem kleinsten Quadrat der Abweichungen ungefähr entspricht), so kann an Hand der nun in einer Reihe liegenden 6 Meßpunkte graphisch eine mittlere Kurve dargestellt werden. Diese Kurve ist wie die Einzelkurve gegen die Abszisse konvex gebogen. Zeichnet man nun die mittlere Kurve entsprechend der Rigiditätsformel nach Friedenwald (Gl. 1) auf halblogarithmisches Papier (Abbildung 1b und 2), indem die Abszissenwerte unverändert, die Druckwerte jedoch auf die logarithmisch geteilte Ordinate übertragen werden, erhält man eine Kurve, deren Steilheit Ausdruck für die Größe des Rigiditätskoeffizienten ist.

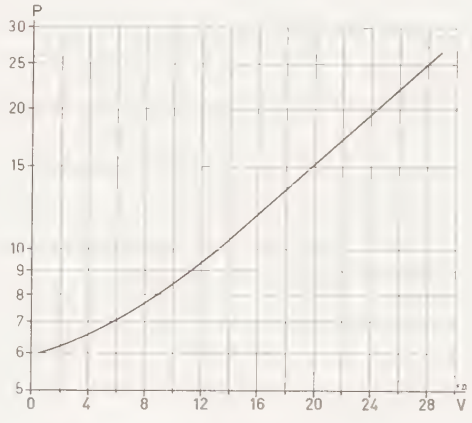


Abb. 2
Mittelkurve aller 6 Druckwerte (Abb. 1) in halblogarithmischer Darstellung nach Friedenwald

Der Rigiditätskoeffizient des untersuchten Auges kann mit der Regressionsformel

$$b = \frac{\sum_{i=1}^{N} x_i y_i - \bar{x} \sum_{i=1}^{N} y_i}{\sum_{i=1}^{N} x_i^2 - \bar{x} \sum_{i=1}^{N} x_i} \tag{5}$$

berechnet werden. x ist das verdrängte Volumen, $\bar{x}$ der Mittelwert aller verdrängten Volumina und y nach der halblogarithmischen Kurve der Logarithmus des Druckwertes.

Übertragen wir die mittlere Kurve, die alle 6 Meßwerte miteinander verbindet, auf vollogarithmisches Papier, so legen wir die Gleichung

$$(x - a)(y - b) = k \tag{6}$$

zugrunde und entsprechen damit der Grundform der Gl. 2 nach McBain[2]. Die Parameter a und b und k können nach der Methode des kleinsten Quadrates ermittelt werden. Wenn man keinen Wert auf sehr hohe Genauigkeit legt und nur zeigen will, daß die Werte besser durch eine Parabelformel als durch die Friedenwaldsche angenähert werden, kann man die Parameter auch graphisch bestimmen. Dies haben wir aus den Abb. 3—5 in Abb. 6 getan. Für jede einzelne Kurve müssen

die Parameter a und b ermittelt werden. Man verlängert die mittlere Kurve bis sie parallel zur Abszisse verläuft. Der x-Wert dieses Punktes entspricht dem Parameter a, der y-Wert dem Parameter b.

Ergebnisse

Wir haben unsere Messungen an insgesamt 125 Augen von 65 Patienten ausgeführt.

Die Messungen an den ersten 25 Augen haben wir, um eine Homogenität des Materials zu erhalten (s. später), als Übungsmessungen betrachtet und nicht weiter ausgewertet. Nur die Resultate von den übrigen 100 gemessenen Augen liegen unseren Ergebnissen zugrunde.

Stellt man nach FRIEDENWALD[8] die am einzelnen Auge gemessenen Druckwerte in der oben ausgeführten Weise auf halblogarithmischem Papier graphisch dar, so können die oberhalb von 9—10 mm Hg gelegenen Druckwerte durch eine Gerade miteinander verbunden werden (Abb. 2). Unterhalb der Tension von 9—10 mm Hg weichen die Werte deutlich von der verlängerten Geraden ab. Die Kurve, die die Druckwerte verbindet, biegt unterhalb des Grenzwertes von 9—10 mm Hg aus der Geraden in eine zur Abszisse hin flach konvex gebogene Kurve um. Wenn man die zuerst dargestellten Kurven (Abb. 1 b) einzeln, also vor Darstellung einer mittleren Kurve, auf halblogarithmisches Papier überträgt, zeigt es sich, daß die Druckwerte der oberen Kurve mit einer Geraden, verbunden werden können. Die Werte der unteren Kurve, d. h. jene, die nach der Volumenverdrängung aus dem Auge ($P < 9$ bis 10 mm Hg) gemessen wurden, bilden eine zur Abszisse hin deutlich konvex gebogene Kurve. In vielen Fällen liegt jedoch der obere Abschnitt der unteren Kurve, entsprechend den mit den Prismen 6,0 mm und 7,0 mm gemessenen Druckwerten, nahezu parallel der Geraden der oberen Kurve.

Diese graphisch gefundenen Ergebnisse konnten mathematisch bestätigt werden. Man verbindet für jedes einzelne Auge den in oben beschriebener Weise halblogarithmisch aufgezeichneten Druckwert für das Prisma 3,06 mm geradlinig mit dem für das Prisma 7,0 mm. Anschließend untersucht man die Lage des P_t-Wertes für das Prisma 6,0 mm zu dieser Geraden. Es zeigt sich, ob die 3 Werte jeder Meßreihe (d. h. vor bzw. nach dem Druck auf den Bulbus) bei semilogarithmischer Darstellung auf einer Geraden oder einer Kurve gelegen sind. Wir haben für jeden einzelnen Fall die Differenz (logarithmisch) zwischen dem wirklich gefundenen $\log P_{t\,6,0}$-Wert und dem logarithmischen Soll-Druckwert für das Prisma 6,0 mm bestimmt. Letzterer ist als Punkt der Geraden durch das Volumen der 6,0 mm-Abplattung festgelegt. Der mittlere Differenzwert aller Fälle beträgt $\bar{x} = -0{,}00014 \pm 0{,}0369$ für die obere Kurve (die Werte vor dem Bulbusdruck) und für die untere Kurve (nach

dem Bulbusdruck) $\bar{x} = +0{,}025 \pm 0{,}037$. Kann der gefundene log $P_{t6{,}0}$-Wert im Mittel als auf der Verbindungsgeraden log $P_{t\,3{,}06}$ – log $P_{t\,7{,}0}$ liegend betrachtet werden, so sollte der mittlere Differenzwert keinen signifikanten Unterschied gegen 0 zeigen. Tatsächlich ist der Unterschied für die obere Kurve sehr gering: $t = 0{,}0318$, d. h. $P > 0{,}9$, für die untere Kurve jedoch signifikant: $t = 31{,}47$, d. h. $P < 0{,}001$. Statistisch kann also der obere Teil der pv-Kurve als Gerade in halblogarithmischer Darstellung betrachtet werden. Im Einzelfall kommt es aber vor, daß *reproduzierbar* eine Krümmung nach der einen oder anderen Seite auch in diesem Bereiche gefunden wird. Die Werte nach dem Druck auf den Bulbus ($P_0 < 9$—10 mm Hg) liegen auf einer zur Abszisse hin konvex gebogenen Kurve.

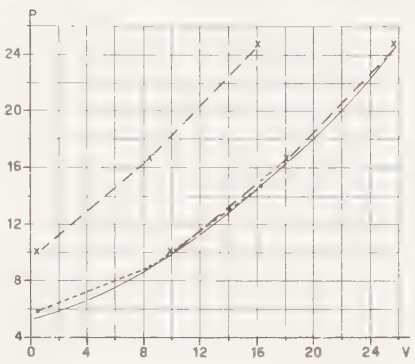


Abb. 3. Beispiel I von Druckkurven entsprechend Abb. 1

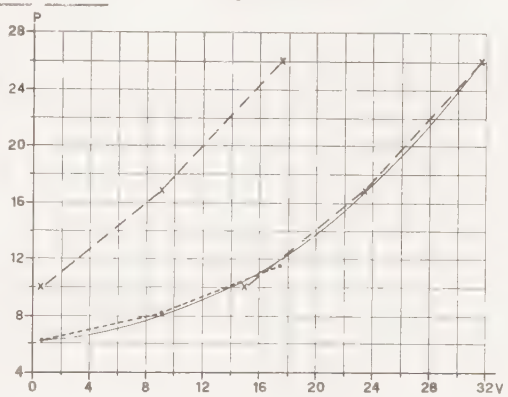


Abb. 4. Beispiel II von Druckkurven entsprechend Abb. 1

Überträgt man nach McBain[2] die mittlere, alle 6 Meßwerte verbindende Kurve auf vollogarithmisches Papier, so ergibt sich eine Gerade. Auch bei den niedrigeren Druckwerten ($P_0 < 9$ bis 10 mm Hg) zeigt sich keine Abflachung zur Kurve (Abb. 6).

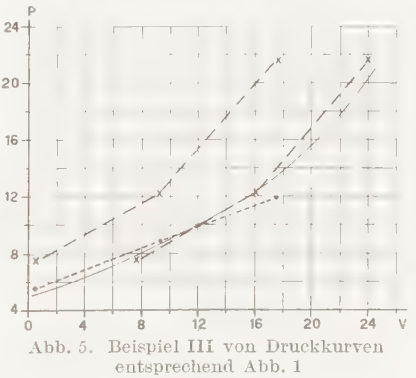


Abb. 5. Beispiel III von Druckkurven entsprechend Abb. 1

Wir haben den mittels der Applanationstonometrie allein gefundenen Rigiditätskoeffizienten nicht auf Grund der graphischen Darstellung, sondern direkt aus den Meßwerten berechnet. Zugleich haben wir den Rigiditätskoeffizienten auf Grund des Vergleichs zwischen Applanations- und Schiötz-Tonometer berechnet und zwar sowohl auf Grund der Eichtabelle Friedenwalds von 1955 wie nach der P_t-Tabelle von McBain und der allein vorliegenden Volumenstabelle von Friedenwald 1955.

Die Ergebnisse sind auf Tabelle 2 zusammengestellt. Hierbei haben wir unser Material in 3 Gruppen geordnet, die ersten 2 Gruppen enthalten die in der Reihenfolge der Messungen numerierten Augen 1—30, bzw. 31—60, während die letzte Gruppe 40 Augen umfaßt (Nr. 61—100). Von diesen 3 Gruppen ist in der Tabelle der durchschnittliche Rigiditätskoeffizient angegeben. Vergleicht man die Rigiditätskoeffizienten jeder Gruppe miteinander, so findet sich zwischen der 1. und 2. Gruppe ein deutlicher Unterschied. Auffallend ist, daß dieser Unterschied nur bei den Messungen mit verschiedener Abplattung auftritt. So beträgt der mittlere Rigiditätskoeffizient bei diesen Messungen vor der Volumensverdrängung aus dem Auge (graphisch: obere — gestrichelte Kurve) in der 1. Gruppe $K = 0{,}0197$, in der 2. $K = 0{,}0226$. Dieser Unterschied hat mit einem $t = 2{,}746$ eine Signifikanz von $0{,}01 > P > 0{,}001$. Vergleicht man hingegen die Mittelwerte des Rigiditätskoeffizienten dieser beiden Gruppen, die aus den Messungen mit dem Applanationstonometer und

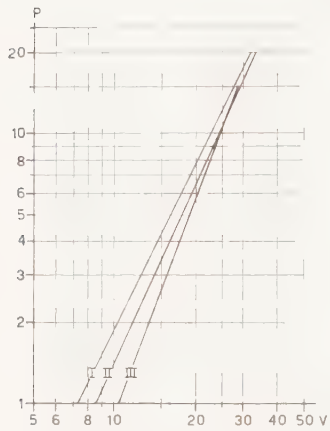


Abb. 6. Übertragung der jeweils durchgehend ausgezogenen Mittelkurve aus den Beispielen *I*, *II* und *III* auf vollogarithmisches Papier nach McBAIN. Abszisse Volumen, Ordinate Druck

Tabelle 2

Mittelwert der Rigidität	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Appl × $Sch_{7,5}$ (FRIEDENWALD) .	0,0202 $s = \pm 0{,}003835$	0,0209 $s = \pm 0{,}003232$	0,0214 $s = \pm 0{,}002792$
Unterschiedlichkeit	$t = 0{,}7645$ $P > 0{,}05$	$t = 0{,}6889$ $P > 0{,}05$	
Appl × $Sch_{7,5}$ (McBAIN) . . .	0,0183 $s = \pm 0{,}003658$	0,0190 $s = \pm 0{,}00316$	0,0196 $s = \pm 0{,}003159$
Unterschiedlichkeit	$t = 0{,}7932$ $P > 0{,}05$	$t = 0{,}7903$ $P > 0{,}05$	
Appl × Appl (obere Kurve) . .	0,0197 $s = \pm 0{,}004849$	0,0226 $s = \pm 0{,}003779$	0,0223 $s = \pm 0{,}003251$
Unterschiedlichkeit	$t = 2{,}7459$ $0{,}01 > P > 0{,}001$	$t = 0{,}3563$ $P > 0{,}05$	
Meßzeit für Appl × Appl Prisma 6,0 mm und 7,0 mm)	27,43 sec $s = \pm 3{,}34$ sec	21,4 sec $s = \pm 2{,}45$ sec	

Schiötz-Tonometer gewonnen wurden (Gruppe 1: $K = 0{,}0202$, Gruppe 2: $K = 0{,}0209$), so ergibt sich nur ein geringer Unterschied, der bei einem t von 0,7645 nicht signifikant ist: $0{,}5 > P > 0{,}4$.

Es muß also die Ursache für den signifikanten Unterschied zwischen den mittleren Rigiditätskoeffizienten beider Gruppen mit der neuen Meßmethode (verschiedene Abplattungen) zusammenhängen. Der Rigiditätskoeffizient der 1. Gruppe liegt bei dieser Meßmethode signifikant niedriger als bei der 2. und 3. Gruppe. Es fällt die unterschiedliche zeitliche Dauer des Meßvorganges mit dem Prisma 6,0 mm bzw. 7,0 mm zwischen der 1. einerseits und der 2. und 3. Gruppe andererseits auf, trotzdem die Einzelmessung, wie die gesamte Meßreihe in jedem Falle möglichst schnell durchgeführt wurden. Der zeitliche Unterschied zwischen der 2. und 3. Gruppe war nur sehr gering, nicht signifikant verschieden, so daß wir beide Gruppen in dieser Hinsicht zusammenfassen konnten. Wir fanden so für die 2. und 3. Gruppe zusammen eine Meßdauer von $21{,}4 \pm 2{,}45$ sec. Im Vergleich hierzu benötigten wir bei den Messungen in der ersten Gruppe $27{,}43 \pm 3{,}34$ sec. Dies ist ein signifikanter Unterschied ($t = 9{,}62$, $P < 0{,}001$). Wir können aus diesen Gegegebenheiten den Schluß ziehen, daß durch die lange Meßzeit für die Messungen mit den Prismen 6,0 mm und 7,0 mm in der 1. Gruppe ein deutlicher tonographischer Effekt ausgeübt wurde, der zur Errechnung eines niedrigeren Rigiditätskoeffizienten führen mußte. Dies kommt in der Gegenüberstellung der Werte für das höhere Druckniveau in der 1. Gruppe von $K = 0{,}0197$ und in der 2. Gruppe von $K = 0{,}0226$ zum Ausdruck. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Meßzeiten möglichst kurz zu halten und eine Zeit von 26,3 sec ($+2s$) für die Einzelmessung nicht zu überschreiten. Die Werte der 1. Gruppe entsprechen somit nicht den meßmethodischen Anforderungen. Sie bilden mit den nächsten Gruppen kein homogenes Material. Die Überlegungen veranlaßten uns, die Werte der Gruppe ebenso wie die 25 ersten „Übungsmessungen" für die weiteren Berechnungen und Darstellungen auszuschließen. Zwischen den Rigiditätswerten der 2. und 3. Gruppe von insgesamt 70 Augen wurde in keinem Falle ein signifikanter Unterschied gefunden.

Der Mittelwert des Rigiditätskoeffizienten der oberen Kurve ist K 0,0224, den Messungen *vor* dem Druck auf den Bulbus entsprechend; für die untere Kurve, errechnet aus den Messungen *nach* Volumensverdrängung aus dem Auge ist $K = 0{,}0202$. Der Unterschied ist signifikant ($t = 4{,}9566$; $P < 0{,}001$).

Die Rigiditätsmessung mit Hilfe von Applanations- und Schiötz-Tonometer, wie sie SCHMIDT[37] angibt, wurden jeweils vor unserer ersten Applanations-Meßreihe ausgeführt. Der Rigiditätswert, bestimmt mit Applanations- und Schiötz-Tonometer, und der Rigiditätswert, bestimmt mit dem Applanationstonometer allein vor der Senkung des Drucks durch den Bulbusdruck mit dem Dynamometer, gehören zum gleichen intraocularen Druckniveau. Nur solche Werte dürfen miteinander verglichen werden; nur damit wird der Einfluß der Variation des Druck-

niveaus auf den Rigiditätskoeffizienten ausgeschlossen. Unter Verwendung von Applanations- und Schiötz-Tonometer erhielten wir einen

Tabelle 3

	Appl × Sch (FRIEDENWALD)	Appl × Appl (obere Kurve)	Appl × Sch) (McBRAIN)
Mittelwert der Rigidität . . .	0,0212 $s = \pm 0{,}0294$	0,0224 $s = \pm 0{,}003563$	0,0193 $s = \pm 0{,}00326$
Unterschiedlich	t 2,671 $0{,}01 > P > 0{,}001$	$P < 0{,}001$	

Tabelle 4. *Abhängigkeit des Rigiditätskoeffizienten vom Druckniveau*

P_t (Appl)	7,51—12,50	12,51—17,50	17,51—21,00
Appl × Sch (FRIEDENWALD) .	0,0223 $s = \pm 0{,}00343$	0,0209 $s = \pm 0{,}00327$	0,0197 $s = \pm 0{,}00392$
Unterschiedlichkeit	$t = 1{,}598$ $P > 0{,}05$		
Unterschiedlichkeit zwischen erster und letzter Gruppe . .	$t = 1{,}786$ $P > 0{,}05$		
Appl × Appl (obere Kurve) . .	0,0234 $s = \pm 0{,}0033$	0,0179 $s = \pm 0{,}0076$	0,0181 wird wegen der wenigen Fälle (1) außer Betracht gelassen
Unterschiedlichkeit	$t = 4{,}19$ $P < 0{,}001$		

Rigiditätskoeffizienten von $K = 0{,}0212$, in der entsprechenden Meßreihe mit den verschiedenen Applanationsprismen einen solchen von $K = 0{,}0224$. Der Unterschied ist klein, aber signifikant ($t = 2{,}671$; $0{,}01 > P > 0{,}001$) (Tabelle 3), wenn die Schiötz-Eichtabelle von FRIEDENWALD 1955 benützt wird. Wenn wir jedoch zur Umrechnung des Zeigerausschlages des Schiötz-Tonometers in mm Hg-Werte die Eichtabelle von McBAIN[2] benutzen, ergibt sich ein mittlerer Rigiditätskoeffizient von $K = 0{,}0193$ und damit im Vergleich zum mittleren Rigiditätskoeffizienten aus der Applanationsmeßreihe ($K = 0{,}0224$) ein hoch signifikanter Unterschied ($P < 0{,}001$).

Tabelle 5. *Der mittlere Tensionswert in mm Hg von 70 Augen mit den im Text erwähnten Einschränkungen*

	Applanationstonometer		Schiötz-Tonometer
	P_t	P_0	P_0
Mittelwert	14,1	13,7 $s = \pm 2{,}5$	13,5 $s = \pm 2{,}61$
Höchstwert ($+3s$) . .		21,2	21,33
Niedrigstwert ($-3s$) .		6,2	5,67

Der frühere von SCHMIDT[38] an unserer Klinik an 52 Augen gewonnene Wert für den mittleren Rigiditätskoeffizienten von $K = 0{,}0205$ zeigt zu unserem nach derselben Methode bestimmten Wert von $K = 0{,}0212$ einen gering signifikanten Unterschied ($t = 1{,}333$; $0{,}2 > P > 0{,}1$).

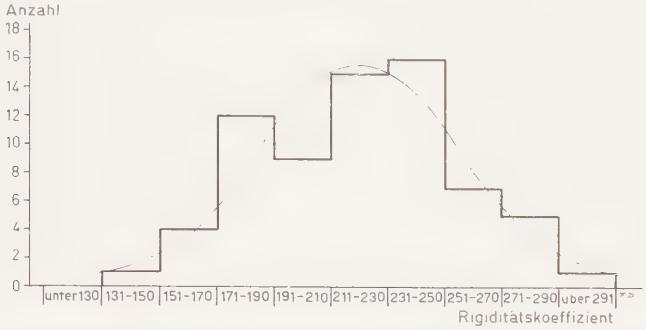


Abb. 7. Verteilungskurve des Rigiditätskoeffizienten gemessen mit Applanations- und Schiötz-Tonometer

Wenn wir die Resultate unserer einzelnen Rigiditätsbestimmungen am unberührten Auge (also nicht dasselbe Auge vor und nach Massage!) derart ordnen, daß wir je nach dem der Messung zugrunde liegenden Druckniveau Gruppen bilden und die Mittelwerte dieser Gruppen errechnen, ergibt sich bei beiden Bestimmungsmethoden eine Abnahme

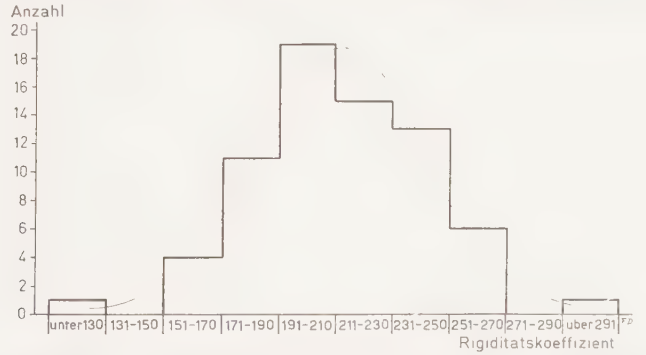


Abb. 8. Verteilungskurve des Rigiditätskoeffizienten gemessen mit verschiedenen Prismen des Applanationstonometers

des Rigiditätskoeffizienten mit ansteigendem Druckniveau (Tabelle 4). Nach den statistischen Berechnungen ist allerdings nur der Unterschied zwischen den Rigiditätskoeffizienten des höchsten und niedrigsten Druckniveaus in der ersten Applanationsmeßreihe signifikant ($t = 4{,}19$; $P < 0{,}001$).

Mit dem Applanationstonometer fanden wir bei den 70 zuletzt gemessenen Augen für den intraocularen Druck einen niedrigen Mittel-

wert von $P_0 = 13{,}7 \pm 2{,}5$ mm Hg und mit dem Schiötz-Tonometer einen sehr ähnlichen Wert von $P_0 = 13{,}5 \pm 2{,}61$ mm Hg (Tabelle 5). Wir müssen jedoch darauf hinweisen, daß die untersuchten Patienten nach den oben erwähnten Kriterien ausgewählt waren. Auf die Ähnlichkeit der beiden Streuungswerte wird in einer weiteren Veröffentlichung näher eingegangen werden.

Der mittlere Hornhautkrümmungsradius betrug $r = 7{,}74 \pm 0{,}1008$ mm.

Stellt man die zahlenmäßige Aufteilung der gemessenen Augen (Ordinate) in bezug auf den Wert des Rigiditätskoeffizienten (Abszisse) graphisch dar, so zeigt sich bei den mit Applanations- und Schiötz-Tonometer gemessenen Werten eine fast symmetrische Verteilungskurve (Abb. 7). Die Verteilungskurve der nach unserer Methode gefundenen Werte ist wohl wegen der Kleinheit des Materials etwas rechtsschräg, d. h. zu den kleineren Werten hin verlagert (Abb. 8).

Diskussion

Die Rigiditätsgleichung nach FRIEDENWALD[8] stellt graphisch auf semilogarithmischem Papier eine Gerade dar. Während FRIEDENWALD selber eine Abweichung von der Geraden, unterhalb einer Tension von 5 mm Hg annimmt, finden wir eine solche auch im Tensionsbereich von 5—9 mm Hg. Für den Bereich über 30 mm Hg können wir auf Grund unserer Messungen allerdings keine Aussage machen, da wir intraoculare Anfangsdruckwerte über 21 mm Hg von unseren Untersuchungen ausgeschlossen haben. Zwischen 9 und 30 mm Hg gilt für unser Material FRIEDENWALDs Formel gut. Unterhalb 9 mm Hg dürfen nur kurze Kurvenstücke als Gerade betrachtet und ihnen ein K-Wert nach FRIEDENWALDs Formel zugeordnet werden. Besser ist es jeweils, die dp/dv-Kurve z. B. für die tonographische Auswertung zu benützen.

Unsere Versuchsführung ähnelt in einigen Punkten derjenigen von MCBAIN[2]. Er bestimmt unter anderem die Rigidität enukleierter Augen bei einem bestimmten Anfangsdruck. Durch Injektion von Salzlösung erhöht er den intraocularen Druck und senkte ihn anschließend durch Verringerung des Volumens. Die Bulbushüllen werden auf diese Weise vorübergehend gedehnt. Die Rigiditätswerte *nach* der Dehnung der Augenwandungen liegen bei gleichem Druckniveau höher als zu Beginn des Versuches. Der Unterschied macht ungefähr eine Einheit in der 3. Dezimalen aus. Sind die Ergebnisse, die am enukleierten Auge gewonnen wurden, auf das lebende Auge zu übertragen, so ergäben sich für unsere Untersuchungen wichtige Folgerungen. Wir haben am lebenden Auge dieselben Manipulationen vorgenommen wie MCBAIN in seinen Versuchen. Zuerst wurde die Rigidität bei einem bestimmten Anfangsdruckniveau gemessen. Dann wurde der Druck des Auges von außen

(Druck mit dem Dynamometer) stark erhöht, dadurch das Volumen vermindert. Die Augapfelwandungen wurden vorübergehend gedehnt. Anschließend war der intraoculare Druck erniedrigt, die Dehnung der Bulbushüllen beendet. Nach McBain liegt der Rigiditätskoeffizient nach einer Dehnung der Augapfelwände höher als er ohne Dehnung (d. h. bei steigenden Drucken) gewesen wäre. Übertragen wir diese Ergebnisse auf unsere Versuche, so heißt dies, daß die nach Druck auf den Bulbus gemessenen Rigiditätskoeffizienten geringgradig höher sind als bei einem Auge gleichen Druckniveaus, bei dem einfach bei steigenden Drucken der Rigiditätskoeffizient gemessen worden wäre. Die Konvexität der halblogarithmisch aufgezeichneten unteren Kurve würde dadurch eher verstärkt als abgeflacht. Unsere Kurve unter einem Druck von $P_0 = 9$—10 mm Hg würde sich damit weiter von der durch die Friedenwaldsche Gleichung geforderten Form entfernen.

McBain[2] fordert als graphische Darstellung seiner Gleichung auf vollogarithmisches Papier eine Gerade. Wir erhielten bei Übertragen unserer Meßwerte auf vollogarithmisches Papier in oben beschriebener Weise ebenfalls eine gute Annäherung an Gerade, die sich bis zu den niedrigen Druckwerten von 5 mm Hg nicht veränderten. Damit lassen sich unsere gesamten Meßergebnisse durch eine Gleichung Typ McBain besser als der von Friedenwald darstellen. Bei der Friedenwaldschen Gleichung handelt es sich jedoch um eine wesentlich einfachere Gleichung verglichen mit der von McBain, und von 10—30 mm Hg konnten unsere Meßergebnisse auch durch die Friedenwaldsche Formel im Mittel recht gut dargestellt werden. Dies ist aber das für die Praxis wichtigste Gebiet. Hier darf man also nach Friedenwald auch weiterhin vorgehen.

Wir haben jeweils aus Ergebnissen vor und nach Vordehnung eines Auges eine einzige Kurve gezogen. Diese Kurve als Teil einer einzigen pv-Funktionskurve zu betrachten ist nicht ganz statthaft. Hingegen kann der nach Druck aufs Auge gewonnene „untere" Kurventeil für sich allein von großer Wichtigkeit werden, wenn am Ende einer Tonographie neuerdings die pv-Beziehung ermittelt wird. Denn bei Tonographie wird ja vorgedehnt.

Aus unseren Versuchen geht ebenfalls hervor, daß es bei Druckänderungen zu Änderungen des Rigiditätskoeffizienten kommt. Bei Angaben über einen mittleren Rigiditätskoeffizienten muß also auch der mittlere zugehörige Tensionswert angeführt werden. Wir haben wegen der Auswahl unseres Untersuchungsmaterials einen niedrigeren durchschnittlichen Tensionswert von $P_0 = 13{,}7$ mm Hg ermittelt, als allgemein als Durchschnitt angegeben wird (z. B. Goldmann und Schmidt[17] $P_0 = 15{,}45 \pm 2{,}52$ mm Hg). Die von uns angegebenen Mittelwerte für den Rigiditätskoeffizienten vor der experimentellen Senkung des Druck-

niveaus müssen auf den angegebenen mittleren Tensionswert von $P_0 = 13{,}7$ mm Hg bezogen werden.

Bei Messung mit Applanations- und Schiötz-Tonometer unter Benutzung der Friedenwaldschen Rigiditätsformel, jedoch der Eichtabelle nach McBain liegt der mittlere Rigiditätskoeffizient so niedrig, daß sich ein hoch signifikanter Unterschied zu allen übrigen Werten zeigt. Daraus müßten wir schließen, daß die neue Eichtabelle von McBain für Rigiditätsbestimmungen auch in den oben angegebenen Bereichen nach Friedenwalds Formel nicht verwendet werden darf, solange nicht auch eine neue Volumenstabelle ausgearbeitet ist. Doch ist McBains Versuchsanordnung, bei der eine gemessene Flüssigkeitsmenge in den Bulbus injiziert wird, nicht ohne weiteres mit unseren Versuchen zu vergleichen, bei denen der Bulbus deformiert und diese Deformation durch eine Volumensangabe charakterisiert wird (Goldmann[15]). Nach Ausführungen von Goldmann[15] entspricht das durch Applanation der Cornea verdrängte Voumen einem Wert zwischen dem einfachen und doppelten Volumen der abgeplatteten Hornhautoberfläche. Prijot und Weekers[34] fanden für die Tonometrie mit dem Schiötz-Tonometer eine Volumensverdrängung von dem 1.6—1.7fachen des Eindellungsvolumens. Auf die komplexen Vorgänge der Volumensverdrängung bei der Tonometrie haben schon Friedenwald und Moses[11] früher hingewiesen.

Bei der rein applanationstonometrischen Bestimmung des Rigiditätskoeffizienten und bei den Messungen mit dem Applanations- und Schiötz-Tonometer finden wir eine leicht rechtsschräge Verteilungskurve. Die Schiefheit ist so gering, daß wir sie bei der geringen Zahl der Fälle nicht für gesichert halten. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Leydhecker[26], der eine linksschräge Verteilungskurve fand, finden wir keine sichere asymmetrische Verteilung der Rigiditätswerte. Auch sind unsere Verteilungskurven bei Bestimmung Applanation gegen Applanation und Applanation gegen Schiötz über alle Rigiditätswerte von $K = 0{,}0121$—$0{,}0294$ kontinuierlich. Das Nichtvorkommen einzelner Rigiditätskoeffizienten, wie es Leydhecker aufzeichnet, fanden wir nicht. Während Leydhecker Rigiditätswerte bis $K = 0{,}05$ sah, wurden in unserem Material keine höheren Werte als $K = 0{,}0291$ gemessen, was kaum durch Unterschiede in der Zahl der untersuchten Fälle erklärt werden kann. Es scheinen vielmehr bei Refraktionen zwischen $+2{,}0$ dptr und $-1{,}0$ dptr und bei nicht entzündeten und nicht operierten Augen sehr hohe oder sehr niedrige Rigiditätswerte nicht vorzukommen (Goldmann und Schmidt[16] und Becker und Andrew[3] fanden bei höheren Myopien Rigiditätswerte bis herunter zu 0,005).

Zusammenfassung

Es wird nach einem kurzen Literatur-Überblick über Skleralrigidität ausführlich eine neue Methode zur Bestimmung des Rigiditätskoeffi-

zienten dargelegt. Die Messungen werden mit dem Applanationstonometer allein unter Verwendung verschieden großer Prismen durchgeführt. Der mittlere Rigiditätskoeffizient wird geringgradig höher gefunden als der Durchschnittswert von Friedenwald. Die halblogarithmische Formel zur Bestimmung wird für die klinischen Zwecke als ausreichend gefunden, gilt jedoch nicht bei stark erniedrigtem Druckniveau. Mit ansteigendem Druckniveau zeigt sich eine Abnahme der Rigidität. Daher soll bei Angaben von mittleren Rigiditätskoeffizienten auch der mittlere Tensionswert angegeben werden. Die Verteilungskurve der Rigiditätswerte ist symmetrisch.

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Goldmann für die Möglichkeit danken, daß ich dieses Thema mit seiner und Herrn Dr. Schmidts freundlichen Unterstützung bearbeiten konnte.

Literatur

[1] McBain, E. H.: Tonometer calibration. A.M.A. Arch. Ophthal. **57**, 520 (1957).
[2] McBain, E. H.: Tonometer calibration. A.M.A. Arch. Ophthal. **60**, 1080 (1958).
[3] Becker, B., and J. G. Andrew: Applanation tonometry in the diagnosis and treatment of glaucoma. A.M.A. Arch. Ophthal. **62**, 211 (1959).
[4] Berthold: Ref. bei Schultén. Zehend. Mbl., Außerordentl. Beil.-H. VIII.
[5] Clark, J. H.: Ref. bei J. S. Friedenwald 1937, Amer. J. Physiol. **101**, 474 (1932).
[6] Donders, F. C.: Über die sichtbaren Erscheinungen der Blutbewegung im Auge. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **1/2**, 75 (1855).
[7] Draeger, J.: Untersuchungen über den Rigiditätskoeffizienten. Docum. ophthal. (s'-Grav.) **13**, 431 (1959).
[8] Friedenwald, J. S.: Contribution to the theory and practice of tonometry. Amer. J. Ophthal. **20**, 985 (1937).
[9] Friedenwald, J. S.: Tonometer calibration. An attempt to remove discrepancies found in the 1954 calibration scale for Schiötz tonometers. Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. **58** (1957).
[10] Friedenwald, J. S.: Decennial report by the committee on standardization of tonometers. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 1957.
[11] Friedenwald, J. S., and R. Moses: Modern refinements in tonometry. Docum. ophthal. ('s-Grav.) **4**, 335 1950).
[12] Gloster, J., and E. S. Perkins: Distensibility of the human eye. Brit. J. Ophthal. **43**, 97 (1959).
[13] Goldmann, H.: Un nouveau tonomètre à aplanation. Bull. Soc. franç. Ophtal. **67**, 474 (1955).
[14] Goldmann, H.: Applanation tonometry. Glaucoma. Transaction of the second conference, December 1956, p. 167.
[15] Goldmann, H.: Some basic problems of simple glaucoma. Vortrag, gehalten anläßlich der Verleihung der Proctor-Medaille. Amer. J. Ophthal. **48**, 213 (1959).
[16] Goldmann, H., u. Th. Schmidt: Der Rigiditätskoeffizient (Friedenwald). Ophthalmologica (Basel) **133**, 330 (1957).
[17] Goldmann, H., u. Th. Schmidt: Über Applanationstonometrie. Ophthalmologica (Basel) **134**, 221 (1957).
[18] Grant, M. W., and R. R. Trotter: Tonographic measurements in enucleated eyes. A.M.A. Arch. Ophthal. **53**, 191 (1955).
[19] Koster, W.: Beiträge zur Tonometrie und Manometrie des Auges. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **41** (2), 113 (1895).

[20] KRONFELD, P. C.: Tonometer calibration. Empirical valudation. Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. **123** (1957).
[21] KRONFELD, P. C.: The new calibration scale for Schiötz tonometers. Amer. J. Ophthalm. **45**, 308 (1958).
[22] KRONFELD, P. C.: The present status of the calibration of Schiötz tonometer. Docum. ophthal. ('s-Grav.) **13**, 157 (1959).
[23] LAVERGNE, G.: Les modifications post-opératives de la rigidité oculaire. Ophthalmologica (Basel) **138**, 169 (1959).
[24] LAVERGNE, G., E. PRIJOT et R. WEEKERS: Acquisitions récentes en tonométrie. Arch. Ophtal. (Paris) **17**, 256 (1957).
[25] LEBER, TH.: GRAEFE-SÄMISCHS Handbuch der Augenheilkunde, Bd. II, S. 368.
[26] LEYDHECKER, W.: Die Schwierigkeiten der Rigiditätsbestimmung mit dem Schiötz-Tonometer. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 669 (1959).
[27] MACDONALD, R. K.: Trans. canad. ophthal. Soc. **7**, 178 (1955).
[28] MACRI, F. J., T. WANKO, P. A. GRIMES and L. v. SALLMANN: The elasticity of the eye. A.M.A. Arch. Ophthal. **58**, 513 (1957).
[29] MEMORSKY, M.: Über den Einfluß des intraocularen Druckes auf die Blutbewegung im Auge. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **11** (2), 84 (1865).
[30] MOSES, R. A., and B. BECKER: Clinical tonography: The scleral rigidity correction. Amer. J. Ophthal. **45**, 198 (1958).
[31] MOSES, R. A., and A. TARKKANEN: Tonometry. The presure-volume relationship in the intact human eye at low pressure. Amer. J. Ophthal. **47** (2), 557 (1959).
[32] PERKINS, E. S., and G. GLOSTER: Distensibility of the eye. Brit. J. Ophthal. **41**, 93 (1957).
[33] PERKINS, E. S.: Further studies on the distensibility of the eye. Brit. J. Ophthal. **41**, 475 (1957).
[34] PRIJOT, E.: La rigidité de l'oeil humain. Acta ophthal (Kbh.) **36**, 865 (1958).
[35] PRIJOT, E., et R. WEEKERS: La déformation du globe oculaire pendant la tonométrie. Arch. Ophtal. (Paris) (erscheint demnächst).
[36] RIEDLEY, F.: The intraocular pressure and drainage of the aqueous humor. Brit. J. exp. Med. **11**, 217 (1930).
[37] SCHIÖTZ, HJ.: Tonometrie. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **68**, 77 (1911).
[38] SCHMIDT, TH.: Fortschritte in der Differentialtonometrie. Klin. Mbl. Augenheilk. **129**, 196 (1956).
[39] SCHMIDT, TH.: Das Schiötz-Standard-Tonometer. Ophthalmologica (Basel) **135**, 645 (1958).
[40] SCHULTÉN, M. W.: Experimentelle Untersuchungen über die Circulationsverhältnisse des Auges. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **30** (3), 1 (1884).
[41] STELLWAG v. CARION: Ref. bei SCHULTÉN, Der intraoculare Druck und Innervationsverhältnisse von der Iris. Wien 1868.
[42] STEPANIK, J.: Das Verhalten der Skleralrigidität während des Wassertrinkverversuchs. Ophthalmologica (Basel) **136**, 174 (1958).
[43] VOGELSANG, K.: Über mechanische Gewebsprüfung am Auge. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **108**, 714 (1934).
[44] VOGELSANG, K.: Zur Theorie ballistischer Messungen am Auge. Klin. Mbl. Augenheilk. **93**, 26 (1934).
[45] WEBER, A.: Die Ursache des Glaukoms. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **23**, 1 (1877).
[46] WEEKERS, R., G. LAVERGNE et E. PRIJOT: La correction des mesures tonométriques chez les sujéts à Rigidité oculaire basse ou haute. Ann. Oculist. (Paris) **191**, 26 (1958).

Dr. W. KRUSE, Hamburg-Eppendorf, Universitäts-Augenklinik
Martinistr. 52

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 97—106 (1960)

Aus der I. Universitäts-Augenklinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)

Experimentelle Untersuchungen zur Wirkungsweise des Sympatol bei Verätzungen des Auges

Von

A. Pillat und H. Schenk

Mit 6 Textabbildungen

Die Behandlung von Verätzungen des Auges mit Sympatol (Phenylmethylaminoäthanol tartrat) verdankt einem Zufall ihr Dasein. F. P. Fischer, Hodgson und Wagenaar berichteten über eine erhebliche Besserung einer Carbidverätzung der Conjunctiva und Hornhaut, nachdem durch Verwechslung an Stelle von Vitamin A-Öl wiederholt Corvasymton (Oxyphenylmethylaminoäthanol tartrat) eingetropft worden war. Sympatol und Corvasymton gehören zu den Vasoconstrictoren und sind theoretisch gesehen für die Behandlung frischer Verätzungen wenig geeignet. Aber schon die klinische Beobachtung der sympatolbehandelten Verätzungsfälle ließ erkennen, daß für den guten Behandlungseffekt nicht die vasoconstrictorische Wirkung, sondern andere, bisher noch unbekannte Faktoren in Betracht gezogen werden müssen. So hat Pillat als erster darauf hingewiesen, daß es zu einer eigenartigen Verdickung der Bulbusbindehaut in der Nachbarschaft der verätzten Hornhaut kommt, wobei an der Spaltlampe die Bindehaut meist um das Doppelte verdickt erscheint. Weiter konnte festgestellt werden, daß die nekrotische porzellanweiße Bindehaut kurze Zeit nach Sympatolbehandlung wieder rötlich wird und sich an der Spaltlampe tatsächlich Gefäße nachweisen ließen. Schließlich fiel auf, daß die Hornhaut bei verhältnismäßig schweren Verätzungen nach Sympatolbehandlung relativ klar blieb. Andererseits war bei der klinischen Behandlung der Fälle aufgefallen, daß die Sympatolbehandlung höchstens 2—3 Tage fortgesetzt werden soll, da bei längerer Behandlung keine Wirkung auf die Verätzung der Bindehaut mehr gesehen wurde. Um der Wirkung des Sympatol nachzugehen, wurde das Tierexperiment herangezogen.

Versuchsanordnung

Als Versuchstiere wurden 4 Kaninchen verwendet. Bei den Tieren wurde nach Oberflächenanaesthesie an beiden Augen die Bulbusbindehaut mit Ätznatron geätzt und zwar wurde die leicht ovale Fläche eines Ätzstiftes (5 × 4 mm) in der Dauer von 5 sec oberhalb des Limbus bei 12 Uhr mit leichtem Druck auf die Bindehaut gesetzt, wodurch eine Nekrose der Bindehaut entsprechend der Fläche des Ätzstiftes hervorgerufen wurde. Unmittelbar nach der Verätzung der Bulbusbindehaut trat eine dichte Trübung der Hornhaut auf, die in allen Fällen bei 5 sec

langer Ätzung auf die obere Hälfte der Hornhaut beschränkt blieb. Das rechte Auge der Versuchstiere wurde unbehandelt als Kontrollauge verwendet, das linke Auge wurde nach der Verätzung mit Augenbädern von 10%igem Sympatolum liquidum 10 min lang behandelt. Zur Erleichterung des Augenbades wurde durch das Ober- und Unterlid des Kaninchens ein Haltefaden gezogen, an dem ein Gehilfe die Lider geöffnet hielt.

Die Entnahme des Materials zur histologischen Untersuchung erfolgte nach Tötung der Versuchstiere. Es wurde in allen Fällen eine Exenteratio orbitae durchgeführt, wodurch es möglich wurde, einen möglichst großen Anteil der Conjunctiva bulbi für die Untersuchung zu gewinnen. Die Präparate wurden in 10%igem neutralen Formol fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Untersuchung erfolgte nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung und nach Bindegewebsfärbung mit Azocarmin.

Ergebnis der Untersuchungen

Versuchstier Nr. 1. R. A., geätzt, unbehandelt, Enucleation nach 1 Std. Histologischer Befund: Im subconjunctivalen Gewebe vermehrtes Auftreten von Leukocyten. Die Limbuscapillaren sind unauffällig, jedoch vorhanden. Am Limbus ist das Hornhautepithel abgeplattet und stärker als gewöhnlich basophil gefärbt. Die Hornhaut ist im ganzen mäßig gequollen und verdickt. Das Epithel und Endothel fehlt größtenteils, die fixen Zellen im Hornhautstroma sind regelrecht angeordnet. Die Blutgefäße der Iris und des Ciliarkörpers sind stark erweitert, Austritt von Erythrocyten ins Irisstroma.

L. A., geätzt, einmaliges Sympatolbad, Enucleation nach 1 Std. Der histologische Befund ist ähnlich wie am unbehandelten Auge. Gegenüber dem unbehandelten Kontrollauge fällt jedoch auf, daß das subconjunctivale Gewebe ödematös aufgelockert erscheint. Außerdem ist eine stärkere Quellung des Hornhautparenchyms sowie eine deutliche Erweiterung der Limbuscapillaren festzustellen.

Epikrise. Eine Stunde nach Verätzung mit Ätznatron treten im subconjunctivalen Gewebe vermehrt Leukocyten auf, das nur teilweise erhaltene Hornhautepithel ist stärker basophil gefärbt, die Gefäße der Iris und des Ciliarkörpers sind stark erweitert. Nach einmaligem Sympatolbad ist gegenüber dem unbehandelten Kontrollauge eine ödematöse Auflockerung des subconjunctivalen Gewebes, eine Quellung des Hornhautparenchym und eine Erweiterung der Limbuscapillaren festzustellen.

Versuchstier Nr. 2. R. A., geätzt, unbehandelt, Enucleation 24 Std nach der Verätzung.

Das an den Limbus anschließende subconjunctivale Gewebe ist im Bereiche der Nekrose deutlich basophil gefärbt. Die Zellen sind schwerstens toxisch geschädigt und angeschwollen, die Zellkerne zum größten Teil blasig verändert. Vereinzelt treten in diesem Bereich Zellen auf, die dem Bilde mehrzelliger Riesenzellen gleichen. Diese riesenzellenähnlichen Gebilde entsprechen Gefäßknospen im Rahmen einer beginnenden Gefäßneubildung. Rings um den Limbus deutliche Anhäufung von Leukocyten, die sich teilweise vom Limbus bis ins Hornhautparenchym verfolgen lassen. Im Bereiche der nekrotischen Hornhaut völliges Fehlen des Epithel und Endothel, das Hornhautstroma ist homogen rot gefärbt. Die Kerne der Hornhautzellen gelangen nicht mehr zur Darstellung. Die Nekrose geht erst axial in normales Hornhautgewebe über. Die Gefäße der Iris und des Ciliarkörpers sind stark erweitert, in der Iris sind zahlreiche Blutungen zu erkennen.

L. A., geätzt, 4 Sympatolbäder 6stündlich, Enucleation 24 Std nach der Verätzung.

Das subconjunctivale Gewebe im Nekrosebereich zeigt ebenso wie am Kontrollauge eine stark basophile Färbung. Toxische Schädigung des Gewebes mit blasiger Veränderung der Zellen. Im Gegensatz zum Kontrollauge erhebliche Vermehrung der riesenzellenähnlichen Gefäßknospen (Abb. 1). Desgleichen Anhäufung von Leukocyten rings um den Limbus. Im Bereich der nekrotischen Hornhaut völliges Fehlen des Epithel und Endothelbelages, die fixen Hornhautzellen sind nicht darzustellen. Im axialen Bereich Übergang der nekrotischen Hornhaut in normales

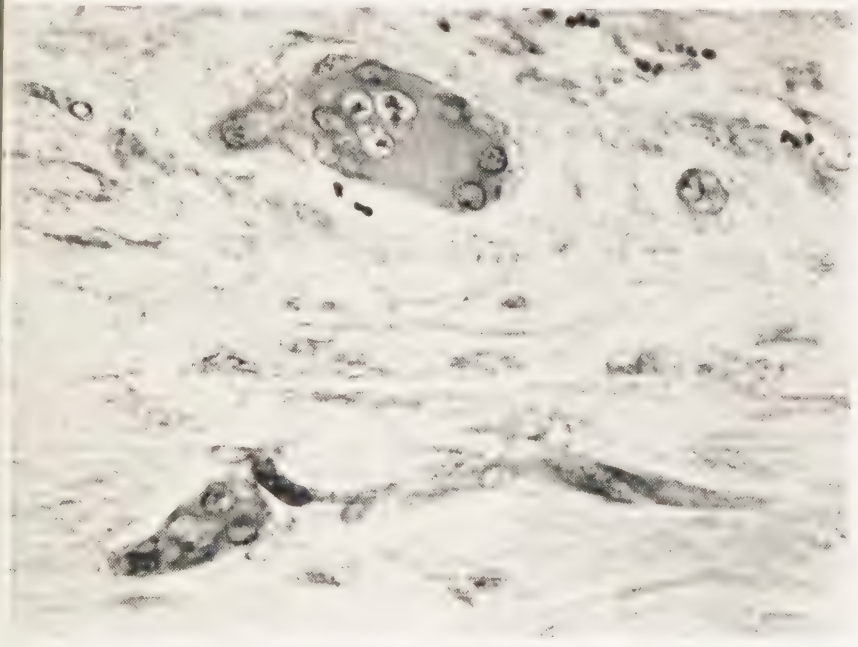


Abb. 1. Riesenzellenartige Gefäßknospen (Vergr. 1:555)

Hornhautgewebe mit unverändertem Epithel und Endothel. Im Bereich der Iris und des Ciliarkörpers sind die Gefäße ebenso wie am Kontrollauge stark erweitert und blutgefüllt.

Epikrise. 24 Std nach der Verätzung läßt sich die schwere Nekrose der Conjunctiva und Hornhaut histologisch gut darstellen. Beim sympatolbehandelten Versuchstier fällt eine deutliche Vermehrung von Gefäßknospen im Rahmen einer beginnenden Gefäßneubildung auf, die beim unbehandelten Tier nur vereinzelt auftreten. Die Gefäße der Iris und des Ciliarkörpers sind nach wie vor beim behandelten Tier und Kontrolltier extrem erweitert.

Versuchstier Nr. 3. R. A., geätzt, unbehandelt, Enucleation 72 Std nach der Verätzung.

Das subconjunctivale Gewebe ist im Bereiche der Nekrose nur mäßig aufgelockert und zeigt nur eine geringe Anhäufung von Leukocyten. Zahlreiche

erweiterte blutgefüllte Gefäße. Am Limbus außerhalb der Nekrose sind im subconjunctivalen Gewebe reichlich Leukocyten und Rundzellen zu erkennen, die sich jedoch nur vereinzelt in das Hornhautstroma verfolgen lassen (Abb. 2). Ein Drittel der Hornhaut ist nekrotisch, die übrigen zwei Drittel der Hornhaut ohne pathologische Veränderungen. In der Übergangszone vereinzeltes Auftreten von Fibroblasten. Enorme Erweiterung und Blutfüllung der Gefäße der Iris und des Ciliarkörpers (Abb. 3a und b).

L. A., geätzt, 12 Sympatolbäder 6stündlich, Enucleation 72 Std nach der Verätzung.

Abb. 2. Hornhautlimbus (unbehandelt) (Vergr. 1:92)

Das subconjunctivale Gewebe ist stark ödematös aufgelockert und zeigt im Bereich der Nekrose zahlreiche erweiterte Gefäße und Blutungen, reichlich polymorphkörnige Leukocyten und Rundzellen, die ebenso an dem der Nekrose entgegengesetzten Limbus nachzuweisen sind und sich an dieser Stelle bis ins Hornhautparenchym verfolgen lassen (Abb. 4). Nekrose der Hornhaut in der oberen Hälfte, die unterhalb des axialen Gebietes in normales Hornhautgewebe übergeht. In der Übergangszone fällt neben Leukocyten, die vom Limbus her in das Hornhautparenchym einwandern, die große Anzahl von Fibroblasten auf (Abb. 5).

Trotz ausgedehnter Nekrose der Hornhaut ist im Bereiche der Iris und des Ciliarkörpers lediglich eine mäßige Hyperämie der Gefäße festzustellen, während man die stark gefüllten und erweiterten Ciliar- und Irisgefäße vermißt (Abb. 6a u. b).

Epikrise. 72 Std nach der Verätzung ist beim unbehandelten Versuchstier nur eine geringe Einwanderung von Leukocyten in das nekrotische Hornhautparenchym festzustellen, während die Gefäße der Iris und des Ciliarkörpers unverändert stark erweitert sind. Nach Sympatol-

Abb. 3a. Toxische Gefäßveränderungen an Iris und Ciliarkörper (Vergr. 1:48)

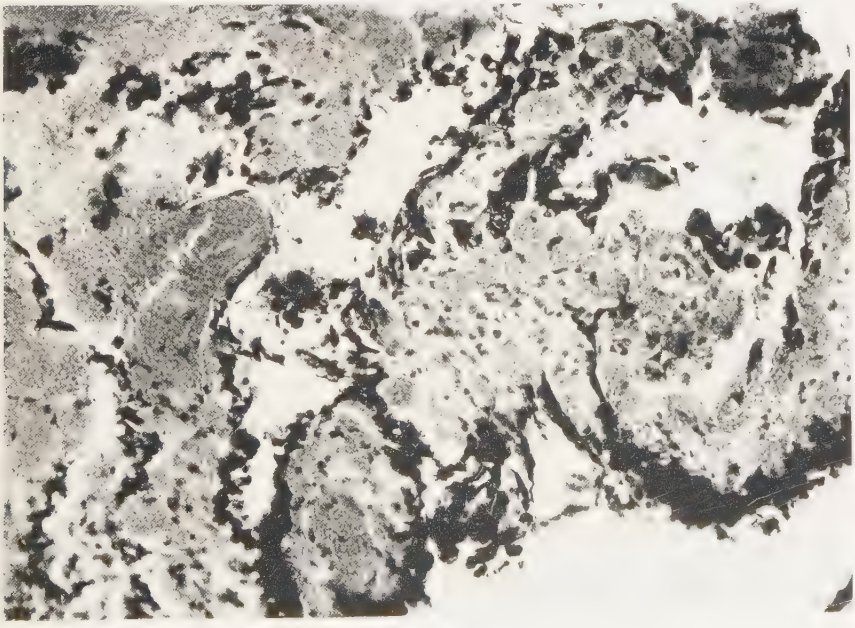


Abb. 3b. Toxische Gefäßveränderungen an Iris und Ciliarkörper (Vergr. 1:195)

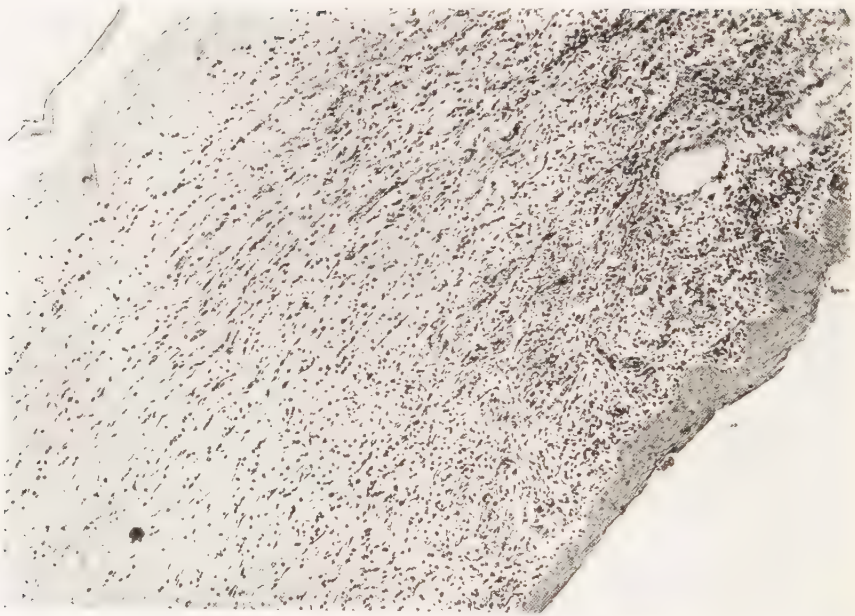


Abb. 4. Hornhautlimbus (behandelt) (Vergr. 1:92)

Abb. 5. Auftreten von Fibroblasten (Vergr. 1:750)

Abb. 6a. Iris und Ciliarkörper nach Behandlung (Vergr. 1:48)

Abb. 6b. Iris und Ciliarkörper nach Behandlung (Vergr. 1:195)

behandlung kommt es zur Einwanderung zahlreicher Leukocyten in das nekrotische Hornhautgewebe und zum gehäuften Auftreten von Fibroblasten. Die starke Hyperämie der Gefäße der Iris und des Ciliarkörpers ist fast völlig geschwunden.

Versuchstier Nr. 4. R. A., geätzt, unbehandelt, Enucleation nach 30 Tagen. Das subconjunctivale Gewebe ist im Bereich der Nekrose zellreich und weist reichlich Gefäße auf. Narbige Umwandlung der Hornhaut im vorderen Stromadrittel, das Epithel fast völlig neugebildet. Neben reichlich Bindegewebszellen liegen Leukocyten zwischen den Hornhautlamellen; mäßige Vascularisation des Hornhautstromas. Iris und Ciliarkörper unauffällig.

L. A., geätzt, Sympatol-Augenbad alle 6 Std durch 8 Tage, beginnend 1 Std nach der Verätzung und Enucleation nach 30 Tagen.

Das subconjunctivale Gewebe im Bereich der Nekrose zellreich mit zahlreichen erweiterten Gefäßen. Ähnliche Narbenbildung der Hornhaut wie am Kontrollauge. Im Gegensatz zum Kontrollauge fällt der wesentlich stärkere Zellreichtum im Hornhautstroma auf: Neben den länglichen Fibrocyten viele Leukocyten und Fibroblasten. Neugebildete Gefäße hauptsächlich im oberen Hornhautdrittel. Iris und Ciliarkörper unauffällig.

Epikrise. 30 Tage nach der Verätzung ist eine Vernarbung der nekrotischen Hornhaut festzustellen. Nach Sympatolbehandlung fällt im Gegensatz zum Kontrollauge ein vermehrtes Auftreten von Fibrocyten, Fibroblasten und Leukocyten im Hornhautstroma auf.

Besprechung der Ergebnisse

Auf Grund der histologischen Untersuchungen lassen sich zwischen sympatolbehandelten und unbehandelten Augen nach einer künstlichen Verätzung im Tierversuch Unterschiede erkennen, die in 3 Gruppen zusammengefaßt wurden:

1. Auflockerung des Bindegewebes. Nach Sympatolbehandlung kam es zur Quellung der Hornhautlamellen und zur Ausbildung eines subconjunctivalen Ödems, die ein eiweißreiches Exsudat vermuten ließen. Eine Eiweißfärbung mit Ninhydrin (Yasuma und Ichikana) sowie eine Polysaccharidfärbung nach McManus und Bauer verlief jedoch negativ. Im subconjunctivalen Gewebe fiel eine erhebliche Zunahme von Capillarknospen im Sinne einer Gefäßneubildung auf. Die soliden Gefäßknospen täuschen mehrkernige Riesenzellen vor.

2. Zellreaktion. Nach Sympatolbehandlung ließ sich eine wesentlich stärkere Zellreaktion am Rande der Nekrose feststellen. Leukocyten wandern vom Limbus her in die nekrotischen Hornhautpartien ein. Am Rande des nekrotischen Hornhautstroma Ausbildung zahlreicher Fibroblasten als Ausdruck der einsetzenden Reorganisation.

3. Verhalten der Gefäße der Iris und des Ciliarkörpers. Im Anschluß an die künstliche Laugenverätzung kam es sowohl am unbehandelten als auch am sympatolbehandelten Auge neben einer Nekrose der Binde-

haut und Hornhaut zu einer enormen Dilatation und Blutfüllung der Gefäße der Iris und des Ciliarkörpers, die als Stase im Rahmen einer toxischen Gefäßparalyse anzusehen ist. Diese Gefäßreaktion war bereits 1 Std nach der Verätzung nachweisbar und ließ sich bei den unbehandelten Kontrollaugen in allen Schnitten der ersten 72 Std nachweisen. Nach Sympatolbehandlung kam es zu einer wesentlich rascheren Normalisierung der Gefäßverhältnisse, so daß nach 72 Std bereits annähernd normale Zirkulationsverhältnisse bestanden.

Die histologischen Befunde ermöglichen es, die eingangs erwähnten klinischen Beobachtungen weitgehend zu erklären.

Die an der Spaltlampe nachweisbare Verdickung der Bulbusbindehaut ist durch die Anreicherung von Flüssigkeit im Rahmen eines subconjunctivalen Ödems bedingt. Die rasch einsetzende rötliche Verfärbung der porzellanweißen nekrotischen Bindehaut wird durch das Auftreten zahlreicher Capillarknospen im subconjunctivalen Gewebe hervorgerufen. Das Klarbleiben der Hornhaut nach Sympatolbehandlung schwerer Verätzungen des Auges ist nicht sicher aus dem histologischen Bild der Hornhaut zu erklären. Vielleicht ist aber dafür die rascher einsetzende Normalisierung der Zirkulationsverhältnisse am Limbus und in der vorderen Uvea verantwortlich zu machen, wodurch eine bessere Ernährung der Hornhaut ermöglicht wird.

Zusammenfassung

Um den Wirkungsmechanismus des Sympatol bei frischen Verätzungen des Auges zu klären, wurden Kaninchen nach künstlicher Verätzung der Conjunctiva und Hornhaut mit Ätznatron mit Sympatolbädern behandelt und die Bulbi histologisch untersucht. Auf Grund der histologischen Untersuchungen lassen sich zwischen sympatolbehandelten und unbehandelten Augen bei ersteren folgende Merkmale erkennen:

1. Auflockerung des Bindegewebes und Ausbildung eines subconjunctivalen Ödems sowie Auftreten zahlreicher Capillarknospen im subconjunctivalen Gewebe im Rahmen einer Gefäßneubildung.

2. Einwanderung von Leukocyten in die nekrotischen Hornhautpartien und Auftreten zahlreicher Fibroblasten.

3. Normalisierung der im Rahmen einer toxischen Gefäßparalyse enormen Dilatation und Blutfüllung der Gefäße der Iris und des Ciliarkörpers.

An Hand der histologischen Befunde wird versucht, verschiedene klinische Beobachtungen bei Sympatolbehandlung des Auges nach Verätzungen zu erklären.

Literatur

Bauer, H.: Mikroskopisch-chemischer Nachweis von Glykogen und einigen anderen Polysacchariden. Z. mikr.-anat. Forsch. **33**, 143 (1933).

Fischer, F. P., L. Hodgson and J. W. Wagenaar: The treatment of corneal burns. Ophthalmologica (Basel) **119**, 257 (1950)

McManus, J. F. A.: The periodic acid routine applied to the kidney. Amer. J. Path. **24**, 643 (1948).

Pillat, A.: Chemical burns of the eye. Ophthalm. Soc. of Illinois 1955 (im Druck).

Yasuma, A., and F. Ichikana: Ninhydrin-schiff and alloxan schiff staning. J. Lab. clin. Med. **41**, 296 (1953).

Prof. Dr. A. Pillat, I. Universitäts-Augenklinik, Wien IX, Alserstr. 4

Oleomycetin®-
Prednison
AUGENTROPFEN
Zuverlässiger antibakterieller Effekt des Breitspektrum-Antibioticums · Kleinster Anteil resistenter Keime · Weit überlegene entzündungsdämpfende und antiallergische Wirkung des Prednisons · Gut verträgliche und technisch vorteilhafte Zubereitungsform.
Oleomycetin-Prednison Augentropfen
Klare, einheitliche oelige Lösung von 0,5% Chloramphenicol und 0,2% Δ1-Dehydrocortison (Prednison)
Tube zu 2,5g DM 3.10
Klinikpackung mit 5x2,5g
Literatur und Muster auf Anforderung
DR. WINZER · Chemisch-pharmazeutische Fabrik KONSTANZ

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Vegetativ gezeichnete Züge — überbeanspruchte, übermüdete und gequälte Augen sind der Blickfang unserer Zeit.

Das komplizierte Erscheinungsbild der vegetativen Dystonie hat sich immer ausgeprägter zu dem Begriff der „vegetativen Dystonie des Auges" ausgeweitet. So lassen sich heute bei zahlreichen Menschen Ermüdungserscheinungen des Auges bei der Naharbeit, Brennen der Augen, Verschwimmen und Flimmern vor den Augen, Lidflattern, Mückensehen und andere bedenkliche Störungen einer typischen vegetativen Dysfunktion am Auge feststellen.

AUGENTONICUM STULLN

Nachdem organische Sehfehler und Glaukomverdacht ausgeschaltet worden sind, stellt dieses Spezialpräparat in Indikation und Wirkung das neue Heilmittel vor:

Experimentelle und klinische Ergebnisse der Forschung, nach denen das Auge auf lokal applizierte spezifische Digitalis-Wirkstoffe bereits in sehr kleiner und daher völlig nebenwirkungsfreier Dosierung reagiert, eröffneten in Verbindung mit einer Aesculin-Komponente einen neuen Weg zur Behandlung dieser bisher kaum zu beeinflussenden Asthenopie, die immer mehr unter dem oben angeführten Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie des Auges auftritt.

Originalpackung 10 ccm mit Augen-Pipette

VEREINIGTE FLUSSPATGRUBEN GMBH STULLN / NABBURG OPF.
Abteilung Pharmazeutische Chemie

Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt je ein Prospekt bei von den Firmen Dr. Mann, Berlin, und Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany.